MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

A. Strukov
V. Serov

Anatomia patologică

CHIȘINĂU
1999

616-091
S88

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

A. STRUKOV,
V. SEROV

ANATOMIA PATOLOGICĂ

603060

UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIŢEANU"
BIBLIOTECA

cd.

Chişinău
Centrul Editorial-Poligrafic *"Medicina"* al USMF
1999

CZU: 616 – 091
S 88

Aprobat de Consiliul metodic central al USMF
Nicolae Testemiţanu cu nr. 1 din 22.10.1997

Traducere din limba rusă de: I. Zota, S. Rusu, Gr. Cernocan, C. Marian, V. Vatamanu, Gr. Vudu

Coordonator de terminologie: **I.Zota** – membru corespondent al A.Ş. din R.M., doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Redactor: *Silvia Vulpe*
Corector: *Aurelia Stratan*
Paginare computerizată: *Angela Nicolaenco*

ISBN 9975 – 945 – 48 – 1

© Editura "Medicina", Moscova, 1993
© Traducere de I. Zota ş.a., 1999

PREFAȚĂ

Manualul de față constă din două compartimente – anatomia patologică generală și anatomia patologică specială și cuprinde un bogat material teoretic, ilustrat cu imagini obținute cu ajutorul celor mai moderne metode de analiză morfologică (histo- și citochimice, imunohistochimice, microscopia electronică, radiografia) și rezultatele biopsiilor.

Conținutul primului compartiment constituie baza teoretică a medicinei, iar în compartimentul al doilea sunt evidențiate în capitole aparte bolile de copii, cele profesionale și afecțiunile sistemului dento-maxilar și ale organelor cavității bucale.

Prezintă interes faptul că la expunerea proceselor patologice și a afecțiunilor se analizează etiologia, pato- și morfogeneza lor, iar manifestările morfologice ale acestora se descriu la diferite niveluri structurale.

Lucrarea va fi de un real folos studenților tuturor facultăților.

INTRODUCERE

CONȚINUTUL ȘI SARCINILE ANATOMIEI PATOLOGICE

Anatomia patologică, parte componentă a patologiei (de la gr. *pathos* – boală, suferință), prezintă un domeniu vast al biologiei și medicinei, care studiază b a z e l e s t r u c t u r a l e (m a t e r i a l e) a l e a f e c ț i u n i l o r, fiind utilă atât teoriei, cât și practicii medicale. De aceea anatomia patologică este considerată o d i s c i p l i n ă ș t i i n ț i f i c o - a p l i c a t i v ă. Importanța teoretică, științifică a anatomiei patologice se dezvăluie mai deplin la studierea legităților comune de evoluție a patologiei celulei, proceselor patologice și bolilor, adică a p a t o l o g i e i g e n e r a l e a o m u l u i care constituie conținutul cursului de a n a t o m i e p a t o l o g i c ă g e n e r a l ă. Importanța clinică, aplicativă a anatomiei patologice constă în studierea bazelor structurale ale multitudinii de afecțiuni ale omului, specificității fiecărei afecțiuni în parte, deci în crearea a n a t o m i e i o m u l u i b o l n a v sau a a n a t o m i e i c l i n i c e. Acestui compartiment îi este dedicat c u r s u l d e a n a t o m i e p a t o l o g i c ă s p e c i a l ă.

Studierea cursului general și celui special de anatomie patologică sunt inseparabile, întrucât procesele patologice generale în diferite combinații stau la baza atât a sindroamelor, cât și a bolilor omului. Bazele structurale ale sindroamelor și bolilor se studiază în legătură strânsă cu manifestările lor clinice. Orientarea c l i n i c o - a n a t o m i c ă este trăsătură distinctivă a anatomiei patologice naționale.

În evoluția bolii, considerată o tulburare a funcțiilor vitale normale ale organismului, una din formele vieții, modificările structurale și funcționale sunt legate indisolubil. Dereglări funcționale, necondiționate de modificări structurale respective, nu există. De aceea la baza studierii anatomiei patologice stă p r i n c i p i u l u n i t ă ț i i ș i c o e z i u n i i s t r u c t u r i i ș i f u n c ț i e i.

La studierea proceselor patologice şi afecţiunilor anatomia patologică analizează cauzele apariţiei lor (etiologia), mecanismele de evoluţie (patogeneza), substratul morfologic al acestor mecanisme (morfogeneza), consecinţele bolilor, şi anume – vindecarea şi mecanismele ei (sanogeneza), invalidizarea, complicaţiile, precum şi moartea şi mecanismele ei (tanatogeneza). În sarcinile anatomiei patologice intră şi elaborarea teoriei despre diagnostic.

În ultimii ani anatomia patologică acordă o atenţie deosebită variabilităţii bolilor (patomorfozei) şi bolilor condiţionate de activitatea medicului (iatrogeniile). P a t o m o r f o z a este o noţiune amplă, care reflectă pe de o parte modificările care intervin în structura morbidităţii şi letalităţii, determinate de schimbarea condiţiilor de viaţă ale omului, adică modificările panoramei generale a bolilor, iar pe de altă parte – modificările persistente ale manifestărilor clinico-morfologice ale unei anumite boli, ale nozologiei – n o z o m o r f o z a, care apar, de obicei, în legătură cu folosirea preparatelor medicamentoase (p a t o m o r f o z a t e r a p e u t i c ă).

I a t r o g e n i i l e (patologia terapiei), bolile şi complicaţiile legate de manipulaţiile medicale (tratamentul medicamentos, metodele invazive de diagnostic, intervenţiile chirurgicale), sunt foarte variate, fiind deseori consecinţa unei erori medicale. Trebuie menţionată creşterea în ultimele decenii a numărului de iatrogenii.

OBIECTELE, METODELE ŞI NIVELURILE DE INVESTIGAŢIE ÎN ANATOMIA PATOLOGICĂ

Materialul pentru investigaţiile anatomopatologice se recoltează la autopsia cadavrelor, în intervenţiile chirurgicale, prin efectuarea biopsiilor şi a experimentelor.

La a u t o p s i a c a d a v r e l o r celor decedaţi (de la gr. *autopsia* – a vedea cu ochii proprii) se detectează atât modificările avansate, care au provocat moartea bolnavului, cât şi modificările incipiente, care se descoperă doar la examen microscopic. Autopsia cadavrelor a permis de a studia stadiile de evoluţie ale multor boli. Organele şi ţesuturile recoltate la autopsie se cercetează cu ajutorul metodelor macroscopice şi microscopice. Cu acest scop se foloseşte cu precădere microscopia optică, deoarece modificările cadaverice (autoliza) limitează utilizarea unor tehnici mai fine de analiză morfologică.

La autopsie se confirmă corectitudinea diagnosticului clinic sau se depistează erorile de diagnostic, se stabilesc cauzele morţii bolnavului, particularităţile evoluţiei bolii, se apreciază eficacitatea preparatelor medicamentoase şi a manipulaţiilor de diagnostic utilizate, se elaborează statistica mortalităţii şi letalităţii etc.

M a t e r i a l u l c h i r u r g i c a l (organele şi ţesuturile înlăturate) permite morfopatologului să studieze morfologia bolii la diferite etape ale evoluţiei ei, utilizând diverse metode de investigaţie morfologică.

B i o p s i a (de la gr. *bios* – viaţă şi *opsis* – vedere) prezintă recoltarea intravitală a unor fragmente de ţesuturi în scop diagnostic. Materialul, obţinut prin biopsie, se numeşte b i o p t a t. Acum 100 de ani, imediat după apariţia microscopului optic, morfopatologii au început să studieze materialul bioptic, completând diagnosticul clinic cu rezultatele examenului morfologic. La ora actuală nu există instituţie curativă, în care să nu se recurgă la biopsie pentru precizarea diagnosticului.

În instituțiile curative contemporane biopsia se efectuează fiecărui al treilea pacient şi nu există organ sau țesut inaccesibile examenului biopsic.

S-au lărgit cu mult volumul şi metodele biopsiei, precum şi spectrul problemelor clinice rezolvate cu ajutorul acesteia. Prin biopsie, adesea repetată, clinica capătă date obiective, care confirmă diagnosticul, permit aprecierea dinamicii procesului, caracterului evoluției bolii şi prognosticul ei, oportunității utilizării şi eficacității uneia sau alteia variante de terapie, acțiunii secundare posibile a medicamentelor. Aşadar, morfopatologul, numit acum *patolog clinic*, a devenit un participant cu drepturi depline a diagnosticării a elaborării tacticii terapeutice sau chirurgicale şi al progno-zării bolilor. Biopsiile oferă posibilitatea de a studia cele mai timpurii şi mai fine modificări din celule şi țesuturi cu ajutorul microscopului electronic, metodelor histochimice, histoimunochimice şi enzimologice, deci modificările inițiale în bolile, ale căror manifestări clinice lipsesc datorită eficacității proceselor compensator – adaptative. În astfel de cazuri numai morfopatologul dispune de posibilități de diagnosticare precoce. Aceleaşi metode contemporane permit evaluarea fiziologică a structurilor modificate în cursul bolii, aprecierea esenței şi patogenezei procesului patologic declanşat, precum şi a gradului de compensare a funcțiilor dereglate. Aşadar, bioptatul la ora actuală este obiectul principal de investigație în rezolvarea problemelor practice şi teoretice de anatomie patologică.

E x p e r i m e n t u l este foarte important pentru elucidarea patogenezei şi morfogenezei bolilor. Deşi în experiment este dificil de a crea un model adecvat al bolii umane, modelele multor boli ale omului sunt deja create sau sunt în curs de elaborare şi ele contribuie la înțelegerea mai profundă a patogenezei şi morfogenezei bolilor. Pe modelele bolilor umane se studiază acțiunea preparatelor medicamentoase, se elaborează tehnicile intervențiilor chirurgicale. Prin urmare, anatomia patologică contemporană a devenit p a t o l o g i e c l i n i c ă.

Bazele structurale ale bolii se studiază la diferite niveluri: de organism, sistem, organ, țesut, celulă, subcelular, molecular.

Nivelul de organism permite de a studia boala organismului integru în toate manifestările ei posibile, în interconexiunea tuturor organelor şi sistemelor.

Nivelul de sistem este nivelul de studiere a unui anumit sistem de organe şi țesuturi, reunite prin comunitatea funcțiilor lor (de ex., sistemul țesutului conjunctiv, sistemul sanguin, sistemul digestiv etc.).

Nivelul de organ oferă posibilitatea de a studia modificările organelor, care în unele cazuri pot fi depistate cu ochiul neînarmat, iar în altele pot fi descoperite doar la examen microscopic.

Nivelurile tisular şi celular sunt nivelurile de cercetare a modificărilor țesuturilor, celulelor şi substanței intercelulare prin metode optice de investigație morfologică.

Nivelul subcelular permite a urmări cu ajutorul microscopului electronic modificările ultrastructurilor celulare şi ale substanței intercelulare, care în majoritatea cazurilor sunt primele manifestări morfologice ale bolii.

Nivelul molecular de studiere a bolii este posibil prin folosirea metodelor complexe de investigație cu utilizarea microscopiei electronice, imunohistochimiei, radioautografiei. Investigarea morfologică aprofundată a bolii necesită întregul arsenal de metode contemporane – de la macroscopice până la electronomicroscopice, histo-citoenzimatice şi imunohistochimice.

Sarcinile pe care le rezolvă la ora actuală anatomia patologică o plasează pe o poziție deosebită printre disciplinele medicale: pe de o parte ea este teoria medicinei, care, dezvăluind substratul material al bolii, stă la dispoziția practicii medicale; pe de altă parte ea este morfologia clinică pentru stabilirea diagnosticului, care face un serviciu teoriei medicale.

Nu vom uita că studierea anatomiei patologice se bazează pe *principiile unității și coeziunii dintre structură și funcție* ca criteriu metodologic fundamental în cunoașterea patologiei în genere, precum și pe *orientarea clinico-anatomică a anatomiei patologice naționale*. Primul principiu dă posibilitatea de a evidenția legăturile anatomiei patologice cu alte discipline teoretice și necesitatea cunoașterii în primul rând a anatomiei, histologiei, fiziologiei și biochimiei pentru înțelegerea bazelor patologiei. Cel de al doilea principiu – orientarea clinico-anatomică, demonstrează necesitatea cunoașterii anatomiei patologice pentru studierea altor discipline clinice și pentru activitatea practică a medicului, indiferent de specialitatea lui.

SCURT ISTORIC

Anatomia patologică reprezintă o parte inalienabilă a medicinei teoretice şi practice cu rădăcinile în antichitatea îndepărtată. Ca disciplina de sine stătătoare ea a evoluat încet întrucât autopsia cadavrelor celor decedaţi timp îndelungat era interzisă. Abia în secolul XVI au început să se acumuleze materiale despre anatomia patologică a bolilor, obţinute prin autopsia cadavrelor. În a. 1761 a fost publicată lucrarea anatomistului italian G.Morgagni (1682-1771) "Despre localizarea şi cauzele bolilor, depistate de anatomist", bazată pe rezultatele a 700 necropsii, o parte din care au fost efectuate personal de autor. El a încercat să stabilească legătura dintre modificările morfologice descrise şi manifestările clinice ale bolilor. Datorită lucrării lui Morgagni a fost depăşit dogmatismul şcolilor vechi, a apărut o medicină nouă, a fost determinat locul anatomiei patologice printre disciplinele clinice.

O mare importanţă în dezvoltarea anatomiei patologice au avut lucrările morfologilor francezi M. Bichat (1771-1802), J. Corvisart (1755-1821) şi J.Cruveilhier (1791-1874), care au întocmit primul în lume atlas color de anatomie patologică. La mijlocul şi sfârşitul secolului XVIII în Anglia s-au făcut cunoscute investigaţiile lui R. Bright (1789-1858), A. Bayle (1799-1858), care au adus un aport considerabil la dezvoltarea anatomiei patologice. Bayle a scris cel mai complet manual de anatomie patologică specială, tradus în limba rusă în a. 1826 de medicul I. A. Kostomarov.

În secolul XIX anatomia patologică a căpătat deja o poziţie stabilă în medicină. S-au deschis catedre de anatomie patologică la Berlin, Paris, Viena, Moscova, Sankt-Petersburg. Reprezentantul şcolii vieneze K.Rokitanski (1804-1878) a elaborat în baza propriei experienţe (30000 de necropsii în 40 ani de activitate ca prosector) unul dintre cele mai bune tratate de anatomie patologică. K.Rokitanski a fost ultimul reprezentant al teoriei umorale a patologiei umane, care a dominat timp de secole fără a avea un suport ştiinţific.

Un moment crucial în dezvoltarea anatomiei patologice şi a întregii medicini poate fi considerată elaborarea în a. 1855 de către savantul german R.Virchow (1821-1902) a teoriei patologiei celulare. Folosind teoria structurii celulare a organismelor descoperită de Schleiden şi Schwann, el a demonstrat, că substratul morfologic al bolilor sunt celulele. Morfopatologii şi clinicienii din lumea întreagă au văzut în teoria patologiei celulare un progres enorm şi o foloseau ca bază ştiinţifică şi metodologică a medicinei. Însă patologia celulară de una singură s-a dovedit a fi insuficientă pentru explicarea complexităţii proceselor patologice, ce însoţesc boala. Patologiei celulare i se contrapuneau învăţătura despre sistemele neuroumoral şi hormonal de reglare ale organismului. Astfel a apărut direcţia funcţională în medicină. Dar ea nu a suprimat rolul celulei în patologie. La ora actuală celula, elementele ei componente (ultrastructurile) sunt tratate ca o parte componentă a organismului integru, care se găsesc sub influenţa şi controlul permanent al sistemelor neuroumoral şi hormonal.

În secolul XX anatomia patologică a început să se dezvolte intens, antrenând în rezolvarea problemelor sale biochimia, biofizica, imunologia şi genetica, biologia moleculară, electronica şi informatica. În multe ţări au fost create institute de patologie,

au apărut tratate fundamentale şi reviste de anatomie patologică; s-au creat societăţi ştiinţifice ale morfopatologilor la nivel internaţional, european şi naţional.

În Rusia primele autopsii au început să se efectueze în a. 1706 când din ordinul lui Petru I au fost organizate şcolile medicale spitaliceşti. Primii organizatori ai serviciului medical în Rusia N.Bidloo, I.Fişer, P.Kondoidi au avut de înfruntat rezistenţa îndârjită a bisericii, care împiedica prin toate mijloacele efectuarea autopsiilor. Abia în a. 1875 după deschiderea facultăţii de medicină a Universităţii din Moscova necropsiile au început să se practice destul de regulat.

Primii morfopatologi ruşi au fost conducătorii clinicilor F.F.Keresturi, E.O.Muhin, A.I.Over ş.a.

În a. 1849 la iniţiativa profesorului terapeut I.V.Varvinski în cadrul facultăţii de medicină a Universităţii din Moscova a fost inaugurată prima catedră de anatomie patologică din Rusia. Titular al acestei catedre a devenit discipolul său A.I.Polunin (1820-1888), fondatorul şcolii moscovite de morfopatologi şi întemeietorul orientării clinico-anatomice în anatomia patologică. În cei 140 ani de existenţă a catedrei de anatomie patologică a Universităţii din Moscova, iar din a. 1930 a Institutului de medicină I din Moscova, actualmente academia medicală I. Secenov, se păstrează tradiţia: sceptrul catedrei este transmis de dascăl discipolului său. Toţi cei 7 titulari ai catedrei au aparţinut aceleiaşi şcoli.

Un loc aparte în şcoala moscovită de anatomie patologică îl ocupă M.N.Nikiforov (1858-1915), care a condus catedra de anatomie patologică a Universităţii din Moscova din a. 1897 până în a. 1915. Lui îi aparţin preţioase lucrări de anatomie patologică, unul dintre cele mai bune manuale. Discipolii săi au condus catedrele de anatomie patologică în diferite oraşe ale Rusiei. Cel mai talentat discipol al său A.I.Abrikosov a condus catedra de anatomie patologică a Universităţii din Moscova din a. 1920 până în a. 1952 şi a pus bazele ştiinţifice şi organizatorice ale anatomiei patologice în fosta Uniune Sovietică. El este considerat pe drept fondatorul anatomiei patologice sovietice. A.I.Abrikosov este autorul renumitelor investigaţii de studiere a manifestărilor incipiente ale tuberculozei, tumorilor din mioblaşti, patologiei cavităţii bucale, renale şi multor altor probleme, iar manualul scris de el a fost reeditat de 9 ori.

Reprezentanţi de seamă ai şcolii moscovite de anatomie patologică sunt M.A.Skvorţov (1876-1963), care a pus bazele anatomiei patologice a bolilor copilăriei şi I.V.Davîdovski (1887-1968), cunoscut prin lucrările sale în probleme de patologie generală, patologie infecţioasă, gerontologie şi traume de război, cercetări în domeniul bazelor filozofice ale biologiei şi medicinei. Din iniţiativa lui s-a început predarea anatomiei patologice după principiul nozologic. Dintre colaboratorii catedrei de anatomie patologică a Institutului de medicină I din Moscova, discipoli ai lui A.I.Abrikosov, au adus un aport considerabil la dezvoltarea anatomiei patologice S.S.Vaili (1898-1979), care mai târziu a activat la Leningrad, V.T.Talalaev (1886-1947), N.A.Kraevski (1905-1985).

Catedra de anatomie patologică din Sankt-Petersburg a fost fondată în a. 1859 la iniţiativa lui N.I.Pirogov. Aici au lucrat aşa morfopatologi cu renume ca M.M.Rudnev (1837-1878), Gh.V.Şor (1872-1948), N.N.Anicikov (1885-1964), M.F.Glazunov (1896-1967), F.F.Sâsoev (1875-1930), V.G.Garşin (1877-1956), V.D.Ţinzerling (1891-1960). Mulţi dintre discipolii acestora au condus catedrele de anatomie patologi-

A.I. Polunin
(1820–1888)

M.N. Nikiforov
(1858–1915)

A.I. Abrikosov
(1875–1955)

M.A. Skvorţov
(1876–1963)

I.V. Davâdovski
(1887–1968)

M.M. Rudnev
(1837–1878)

N.N. Anicikov
(1885–1964)

M.F. Glazunov
(1896–1967)

V.G. Garşin
(1887–1956)

că din Sankt-Petersburg: A.N.Cistovici (1905-1970) – Academia Medico-militară "S.M.Kirov", M.A.Zaharievskaia (1889-1977) – Institutul de medicină din Sankt-Petersburg "I.Pavlov", P.V.Sipovski (1906-1963) – Institutul de stat de reciclare a medicilor.

În a doua jumătate a secolului XIX – începutul secolului XX s-au inaugurat catedre de anatomie patologică în institutele de medicină din Kazani, Harikov, Kiev, Tomsk, Odesa, Saratov, Permi şi alte oraşe, precum şi în toate fostele republici unionale şi autonome, multe centre regionale ale Federaţiei Ruse. În aceste institute s-au format şcoli de morfopatologi, reprezentanţii cărora au dezvoltat şi continuă să dezvolte anatomia patologică: M.P.Miroliubov (1870-1947) şi I.V.Toropţev în Tomsk, I.F.Pojariski (1875-1919) şi Ş.I.Krinitki (1884-1961) în Rostov-pe-Don, N.M.Liubimov (1852-1906) şi I.P.Vasiliev (1879-1949) în Kazani, P.P.Zabolotnov (1858-1935) şi A.M.Antonov (1900-1983) în Saratov, P.A.Kucerenko (1882-1936) şi M.K.Dali în Kiev, N.F.Melnikov-Razvedenkov (1886-1937) şi G.L.Derman (1890-1983) în Harikov etc.

În această perioadă morfopatologii au efectuat cercetări ştiinţifice ample în diferite domenii ale medicinei, în special a bolilor infecţioase, ceea ce a facilitat lichidarea unui şir de infecţii (variola, pesta, tifosul exantematic ş. a.). S-a acordat şi continuă să se acorde o atenţie deosebită problemelor diagnosticării precoce a tumorilor, bolilor cardiova-sculare şi altor afecţiuni, problemelor de patologie regională. Se dezvoltă cu succes patologia experimentală.

A fost creat s e r v i c i u l a n a t o m o p a t o l o g i c. Fiecare spital dispune de secţie de anatomie patologică. În oraşele mari au fost create laboratoare anatomo-patologice centrale, care organizează activitatea morfopatologilor. Toţi cei decedaţi în spitale şi clinicile institutelor de medicină sunt supuşi necropsiei anatomopatologice ce asigură stabilirea corectitudinii diagnosticului clinic, evidenţierea deficienţelor în examinarea şi tratamentul bolnavului. În vederea discutării erorilor medicale, depistate în timpul autopsiei anatomopatologice, şi elaborării măsurilor de lichidare a neajunsurilor în lucrul curativ se organizează conferinţe c l i n i c o - a n a t o m i c e. Materialele acestor conferinţe se sistematizează şi contribuie la perfecţionarea calificării medicilor, atât a clinicienilor, cât şi a morfopatologilor.

Activitatea morfopatologilor este reglementată de dispoziţiile, ordinele Ministerului Sănătăţii şi este controlată de morfopatologul principal.

ANATOMIA PATOLOGICĂ GENERALĂ

ALTERAȚIA

De pe pozițiile patologiei *alterația* (de la lat. *alteratio* – modificare) sau *leziunea* prezintă modificările structurii celulelor, substanței intercelulare, țesuturilor și organelor, însoțite de dereglarea activității lor vitale. Modificările alterative din organe și țesuturi, ca cel mai vechi filogenetic proces reactiv, se întâlnesc la cele mai timpurii etape de dezvoltare ale embrionului uman.

Alterația poate fi provocată de o varietate mare de factori care pot acționa asupra structurilor celulare și tisulare direct sau indirect (prin influențe umorale sau reflexe), caracterul și gradul alterației depinzând de intensitatea și natura factorului patogen, particularitățile structural-funcționale ale organului sau țesutului, precum și de reactivitatea organismului. În unele cazuri apar modificări superficiale și reversibile, care suscită doar ultrastructurile, în altelea – leziuni profunde și ireversibile, care pot sfârși cu moartea nu numai a celulelor și țesuturilor, dar și a organelor.

Alterația morfologic se manifestă în mod diferit la nivel celular și tisular. La nivel celular apar modificări morfologice ale celulei, studiate de un compartiment aparte al patologiei generale – p a t o l o g i a c e l u l e i. La nivelul tisular alterația este reprezentată de două procese patologice generale– d i s t r o f i a ș i n e c r o z a, care deseori sunt stări consecutive ale alterației.

PATOLOGIA CELULEI

Celula este un sistem elementar viu, care posedă capacitatea de schimb cu mediul înconjurător. Structura celulelor organismului uman asigură îndeplinirea de către ele a funcției specializate și "autoconservarea", adică menținerea populației de celule. Organitele celulare, posedând anumite particularități morfologice, asigură principalele funcții vitale ale celulei (fig.1): respirația și resursele energetice (mitocondriile), sinteza proteinelor (ribozomii, reticulul citoplasmatic granulat), acumularea și transportul lipidelor și glicogenului, funcția de detoxicare (reticulul citoplasmatic neted), sinteza produselor și secreția lor (complexul lamelar), digestia intracelulară și funcția de protecție (lizozomii). Activitatea ultrastructurilor celulei este strict coordonată, iar coordonarea în elaborarea produsului specific al celulei este supusă legii "conveierului intracelular". După principiul autoreglării el efectuează interconexiunea dintre componentele structurale ale celulei și procesele metabolice, care au loc în ea.

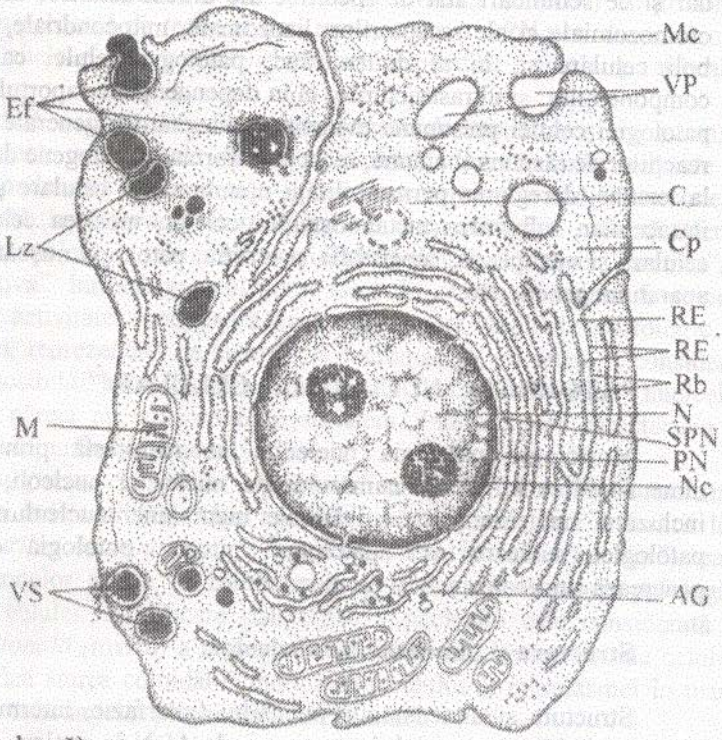


Fig. 1. Structura celulei (schemă).

N – nucleu, PN – pori nucleari, Nc – nucleol, SPN – spațiu perinuclear, Cp – citoplasmă (hialoplasmă), Mc – membrană celulară (citomembrană), RE – reticul endoplasmatic (rețea endoplasmatică), Rb – ribozomi, M – mitocondrii, AG – complex (aparatul Golgi), Lz – lizozomi, C – centrosom, VS – vacuole de secreție, VP – vezicule de pinocitoză, Ef – etapele fagocitozei.

Funcțiile organitelor nu sunt strict determinate, ele participând la diferite procese intracelulare. Mai specializate sunt formațiunile metaplasmatice ale celulei, care îndeplinesc funcții particulare: tonofibrilele – sprijin al celulei; miofibrilele – contracția celulei și mișcarea ei; microvilozitățile, marginile "în perie" – absorbția; desmozomii – contactele celulare etc. În același timp nici o funcție a celulei nu este rezultatul activității unui singur organit sau a unei formațiuni metaplasmatice. Orice manifestare funcțională a celulei se datorează lucrului în comun al tuturor componenților interconexați. De aceea modificările structurale ale celulei, fiind o reflectare a dereglărilor funcției ei, nu pot fi înțelese fără a lua în considerație modificările posibile ale fiecăreia din cele două părți principale ale ei – nucleului și citoplasmei, organitelor ei, formațiunilor metaplasmatice și incluziunilor. De la dereglările structurilor elementare ale celulei și a funcțiilor lor la patologia celulei ca sistem elementar viu autoreglator la patologia ansamblurilor de celule, unite prin funcția finală – iată calea de cunoaștere a patologiei celulare, baza structurală a patologiei umane.

Deci, patologia celulei este o noțiune neunivocă, însumând, în primul rând, patologia *ultrastructurilor specializate* ale celulei, reprezentată nu numai de modificări stereotipice ale uneia sau alteia ultrastructuri ca răspuns la diferite acțiuni,

dar şi de schimbări atât de specifice ale ultrastructurilor încât putem vorbi de boli cromozomiale şi ale receptorilor, lizozomale, mitocondriale, peroxisomale şi de alte boli celulare şi, în al doilea rând, patologia celulei care include modificările componenţilor şi ultrastructurilor ei în dependenţă de raportul cauză – efect. Studierea patologiei celulei presupune evidenţierea legităţilor generale de lezare a celulei şi a reacţiilor de răspuns şi anume: recepţia informaţiei patogene de către celulă şi reacţia ei la leziune, dereglarea permeabilităţii membranelor celulare şi a circulaţiei lichidului intracelular, tulburarea metabolismului celular, moartea celulei (necroza), displazia celulară şi metaplazia, hipertrofia şi atrofia, patologia mişcărilor celulei, nucleului şi aparatului genetic etc.

PATOLOGIA NUCLEULUI CELULAR

Morfologic patologia nucleului se manifestă prin modificarea structurii, dimensiunilor, formei şi numărului de nuclee şi nucleoli, prin apariţia diferitelor incluziuni nucleare şi modificări ale membranei nucleului. O formă particulară a patologiei nucleare este patologia mitozei; patologia cromozomilor nucleului generează sindroame şi boli cromozomiale.

Structura şi dimensiunile nucleelor

Structura şi dimensiunile nucleului (interfazic, intermitotic) depind, în primul rând, de ploidie, în special de cantitatea de ADN în nucleu, şi de starea funcţională a nucleului. Nucleele tetraploide au un diametru mai mare decât cele diploide, iar cele octoploide – mai mare decât cele tetraploide.

Majoritatea celulelor conţin nuclee diploide. În celulele proliferative în perioada de sinteză a ADN (faza S) cantitatea de ADN în nucleu se dublează, în perioada postmitotică, din contra, se micşorează. Dacă după sinteza de ADN în celula diploidă n-are loc mitoza normală, se formează nuclee tetraploide. Apare *poliploidia* – creşterea multiplă a numărului de garnituri cromozomice în nucleele celulelor sau starea de ploidie de la tetraploidie în sus.

Celulele poliploide se pun în evidenţă după dimensiunile nucleului, cantitatea mărită de ADN în nucleul interfazic sau creşterea numărului de cromozomi în celula mitotică. Astfel de celule se întâlnesc în ţesuturile funcţional normale ale omului. Creşterea numărului de nuclee poliploide în celulele multor organe se înregistrează la bătrâneţe. Poliploidia este deosebit de pronunţată în regenerarea reparativă (în ficat), hipertrofia compensatoare regenerativă (miocard), în proliferarea tumorală.

Altă varietate de modificări ale structurii şi dimensiunilor nucleului celulei se întâlneşte în *aneuploidie*, care prezintă modificări sub formă de garnitură incompletă de cromozomi. Aneuploidia este condiţionată de mutaţiile cromozomiale. Manifestările ei (nuclee hipertetraploide, pseudoploide, "aproximativ" diploide sau triploide) se observă frecvent în tumorile maligne.

Dimensiunile nucleelor şi structurilor nucleare indiferent de ploidie sunt determinate în mare parte de *starea funcţională a celulei*. Procesele, care au loc permanent în nucleul interfazic, au o orientare diferită: în primul rând, *replicarea*

materialului genetic în perioada S (sinteza "semiconservativă" a ADN); în al doilea rând, sinteza ARN în procesul de *transcripție, transportarea ARN-ului* din nucleu în citoplasmă prin porii nucleari pentru efectuarea funcției specifice a celulei și replicarea ADN-ului.

Starea funcțională a nucleului este caracterizată de structura și repartizarea cromatinei lui. În zonele externe ale nucleelor diploide din țesuturile normale se conține cromatina condensată (compactă) – *heterocromatina*, în celelalte zone – cromatina necondensată (laxă) – *eucromatina*. Hetero – și eucromatina reflectă diferite stări de activitate ale nucleului; prima se consideră "puțin activă" sau "inactiva", a doua – "destul de activă". Întrucât nucleul poate trece din starea de repaus funcțional relativ la starea de activitate funcțională înaltă și invers, tabloul morfologic al repartizării cromatinei, reprezentată de hetero– și eucromatină, nu poate fi considerat ca ceva static. Este posibilă "heterocromatinizarea" sau "eucromatinizarea" nucleelor (fig.2), mecanismele căreia nu sunt studiate suficient. Interpretarea caracterului și repartizării cromatinei în nucleu este neunivocă.

De exemplu, *marginația cromatinei*, adică localizarea ei sub membrana nucleară, se interpretează și ca indice al activității nucleului și ca manifestare a lezării lui. *Condensarea structurilor eucromatinice* ("hipercromatoza peretelui nuclear"), care reflectă inactivarea zonelor active de transcripție, se consideră fenomen patologic, prevestitor al morții celulei. Modificare patologică a nucleului este considerată și *intumescența disfuncțională (toxică)* a acestuia întâlnită în diferite leziuni ale celulei. În acest caz se modifică starea coloidal-osmotică a nucleului și citoplasmei în urma inhibiției transportului substanțelor prin membrana celulară.

Forma nucleelor și numărul lor

Modificările formei nucleului reprezintă un criteriu de diagnosticare important. Dintre acestea menționăm: deformarea nucleelor de către incluziunile citoplasmatice în procesele distrofice, polimorfismul nucleelor în inflamație (granulomatoză) și în proliferarea tumorală (atipismul celular).

Forma nucleului se poate schimba și în legătură cu formarea de proeminențe ale nucleului în citoplasmă (fig.3), determinate de creșterea suprafeței nucleare, care denotă o activitate sintetică a nucleului în privința acizilor nucleici și proteinei.

Modificări ale numărului de nuclee în celulă sunt considerate caracterul polinuclear, apariția "sateliților nucleului" și lipsa nucleului. *Caracterul polinuclear* este posibil în cazul contopirii celulelor. De exemplu, celulele gigante polinucleate de corpi străini și Langhans, formate la confluarea celulelor epitelioide (vezi fig.72). Celule polinucleate se pot forma și la dereglarea mitozei – divizarea nucleului fără divizarea ulterioară a citoplasmei, fenomen observat la iradiere sau administrarea citostaticelor, precum și în proliferarea tumorală.

"*Sateliți ai nucleului*", *cariomeri (nuclee mici)* sunt numite formațiunile mici asemănătoare cu nucleul, cu structură corespunzătoare și membrană proprie, localizate în citoplasmă lângă nucleul nemodificat. Apariția lor se datorează mutațiilor cromozomiale. Sateliți ai nucleului sunt cariomerii în celulele tumorii maligne în prezența unui mare număr de mitoze patologice.

603060
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" BIBLIOTECA

Importanţa funcţională a *caracterului anuclear* al celulei este neunivocă. Se cunosc structuri celulare anucleate, completamente viabile (eritrocite, trombocite). În stări patologice poate fi observată viabilitatea porţiunilor de citoplasmă, detaşate de celulă. Lipsa nucleului poate fi şi o dovadă a morţii acestuia manifestată prin *cariopicnoză, cariorexis* (fig.4) şi *carioliză* (vezi *Necroza*).

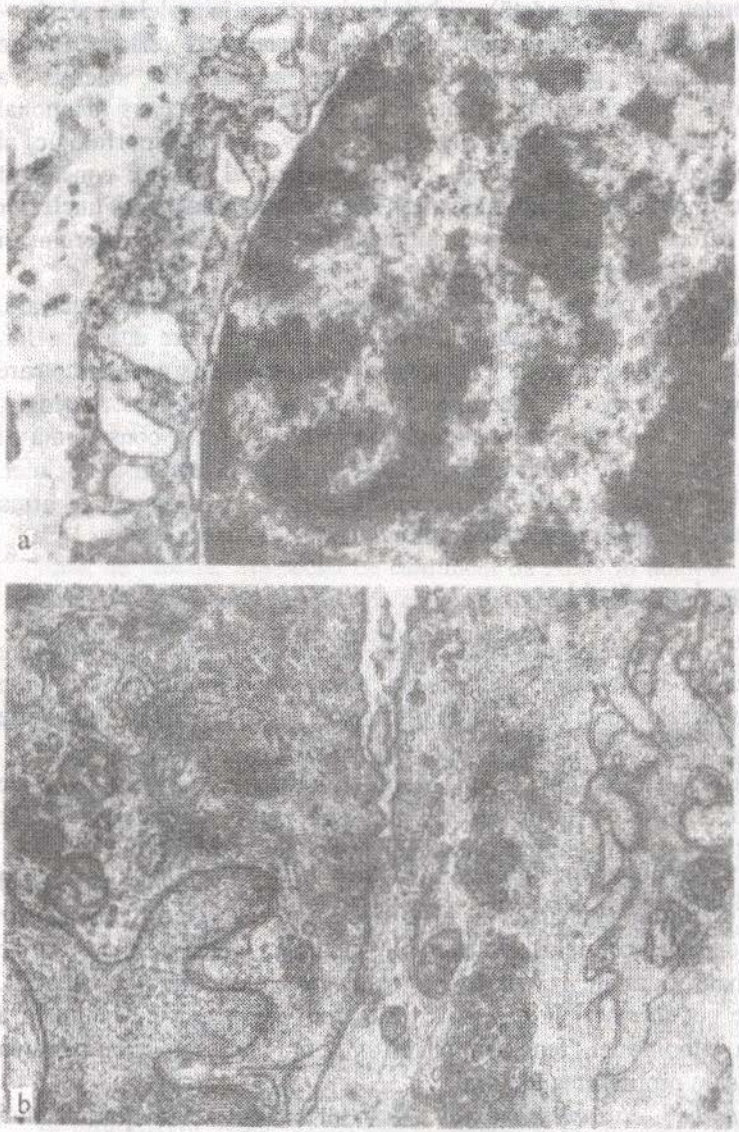


Fig. 2. Hetero- şi eucromatizarea nucleelor.

a – heterocromatina nucleului celulei tumorale. X 25000; b – eucromatizarea cromatinei nucleului endoteliocitului. Multiple invaginaţii ale membranei nucleare; în citoplasmă – incluziuni tubulare şi acumulări de filamente intermediare. X 30000.

Fig. 3. Atipia nucleelor celulei tumorale. Multiple proeminențe ale membranei nucleare. X 15 500.

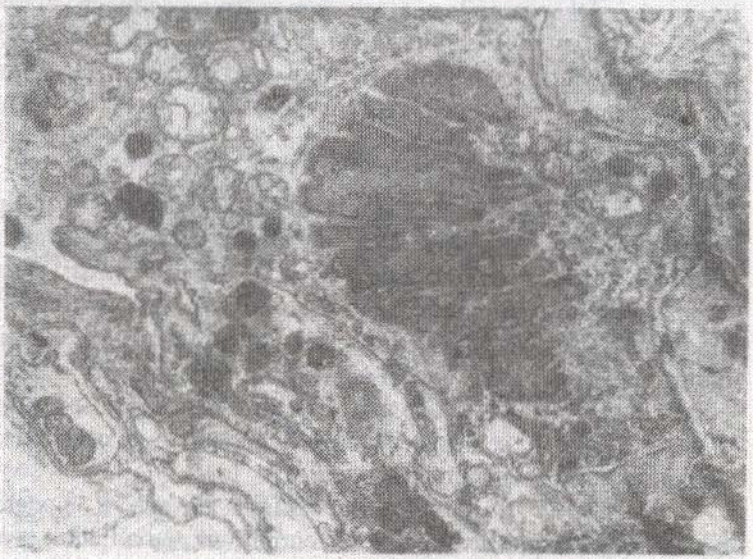


Fig. 4. Dezintegrarea nucleului picnotic (cariorexis). X 15000.

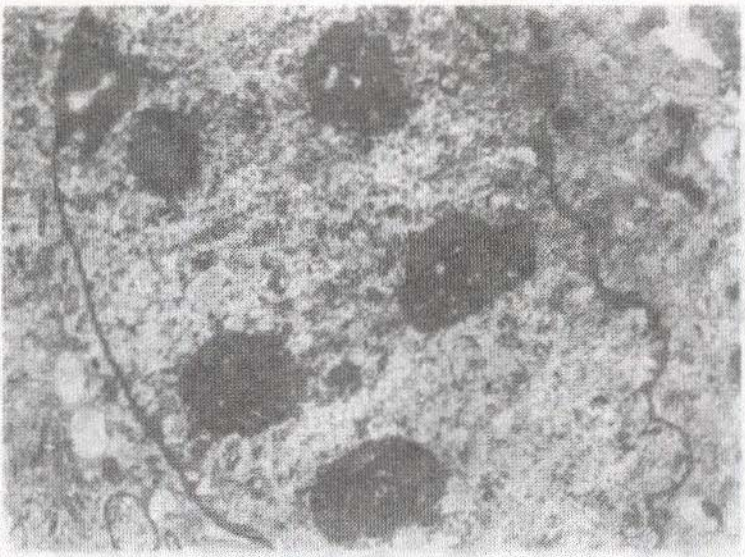


Fig. 5. Mărirea numărului şi a dimensiunilor nucleolilor. X 12500.

Structura şi dimensiunile nucleolilor

Modificările nucleolilor caracterizează starea morfofuncţională a celulei, deoarece anume nucleolii sunt implicaţi în procesele de transcripţie şi transformare a ARN ribozomal (ARN-r). Dimensiunile şi structura nucleolilor în majoritatea cazurilor corelează cu volumul de sinteză celulară a proteinei, determinată prin metode biochimice. Dimensiunile nucleolilor mai depind de funcţia şi tipul celulelor.

Creşterea dimensiunilor şi numărului de nucleoli (fig.5) indică o sporire a activităţii lor funcţionale. ARN-ul ribozomal de curând format în nucleol se transportă în citoplasmă probabil şi prin porii membranei nucleare interne. Sinteza intensivă a proteinei în astfel de cazuri este semnalată de creşterea numărului de ribozomi în reticulul endoplasmatic.

Nucleolii hipergranulaţi cu predominarea granulelor asupra substanţei fibrilare reflectă diferite stări funcţionale atât ale nucleului, cât şi ale celulei. Prezenţa unor astfel de nucleoli cu un sistem lacunar bine exprimat şi bazofilie pronunţată a citoplasmei atestă o sinteză sporită de ARN-r, şi o transmisie activă. Aşa "nucleoli hiperfuncţionali" se întâlnesc în plasmocitele tinere, fibroblaştii activi, hepatocite, în multe celule tumorale. Aceiaşi nucleoli hipergranulaţi cu o bazofilie slab pronunţată a citoplasmei pot reflecta dereglări ale transmisiei (transportării granulelor) în timpul sintezei ARN-r. Ei se depistează în celulele tumorale, caracterizate prin nucleu mare şi bazofilie citoplasmatică neînsemnată.

Disocierea (disjuncţia) nucleolilor, dovadă a hipogranulării lor, poate fi consecinţă a "expulzării" ARN-r în citoplasmă sau a inhibiţiei transcripţiei nucleolare. *Dezorganizarea (segregarea) nucleolilor* denotă, de regulă, întreruperea completă şi rapidă a transcripţiei nucleolare: nucleul se micşorează în dimensiuni, cromatina nucleolară se condensează, granulele şi fibrele proteice se divizează. Aceste modificări se întâlnesc în deficitul energetic al celulei.

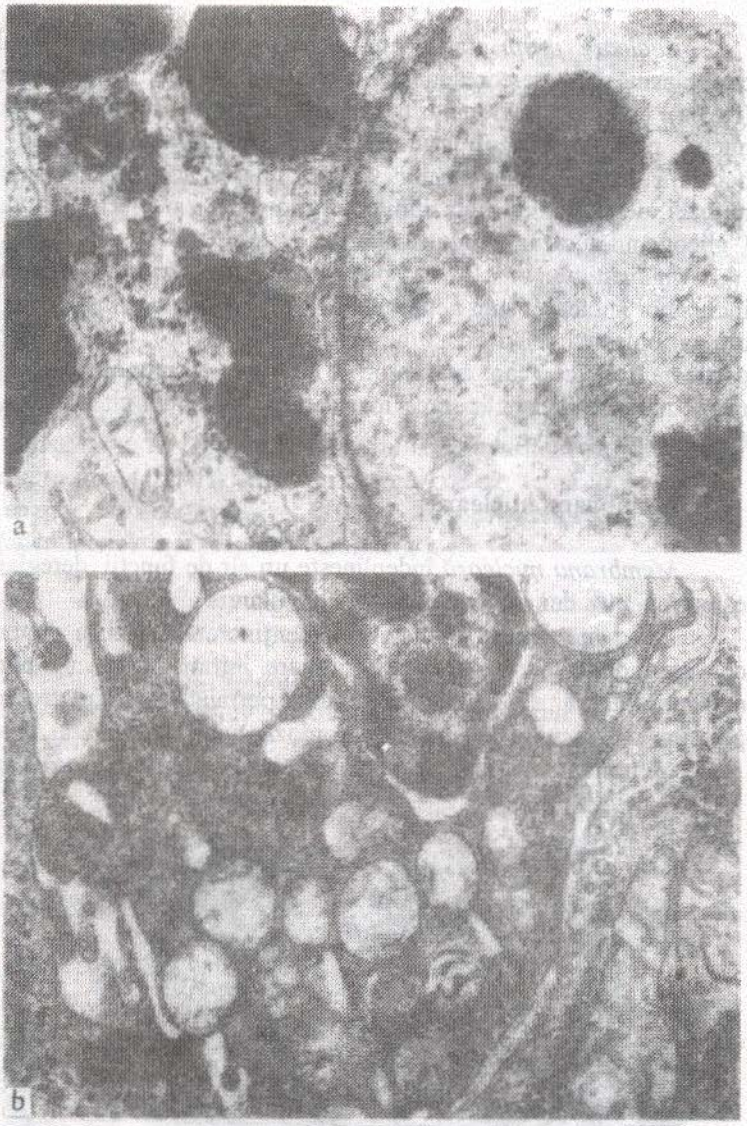


Fig. 6. Incluziuni nucleare.

a – incluziuni de glicogen în nucleul hepatocitului. X 22500; b – incluziuni virale în nucleul celulei tumorale. X 20000.

Incluziunile nucleare

Incluziunile nucleare se subîmpart în trei grupuri: nucleare citoplasmatice, nucleare propriu-zise şi nucleare condiţionate de virusuri.

Incluziuni nucleare citoplasmatice se numesc porţiunile de citoplasmă din nucleu, delimitate de membrană. Ele pot conţine toate părţile componente ale celulei (organite, pigment, glicogen, picături de grăsimi etc.). Apariţia lor în majoritatea cazurilor este legată de tulburări ale diviziunii mitotice.

Nucleare propriu-zise sunt considerate incluziunile localizate în nucleu (în carioplasmă) şi care corespund substanţelor întâlnite în citoplasmă [proteină, glicogen (fig.6a), lipide, etc]. În majoritatea cazurilor aceste substanţe pătrund din citoplasmă în nucleu prin porii lezaţi sau nelezaţi ai membranei nucleare, sau prin membrana nucleară distrusă. Este posibilă şi pătrunderea acestor substanţe în nucleu în timpul mitozei, de exemplu, incluziunile de glicogen în nucleele ficatului în diabetul zaharat ("glicogenul nuclear", "nuclee găurite, deşarte").

Incluziunile nucleare condiţionate de virusuri (aşa-numiţii corpusculi de incluziuni nucleare) sunt neunivoce. Acestea sunt, în primul rând, incluziunile nucleare din carioplasma grilei cristaline a virusului (fig.6b); în al doilea rând, incluziunile de particule proteice , care apar în urma reproducerii intranucleare a virusului; în al treilea rând, incluziunile nucleare că manifestare a reacţiei citoplasmei la leziunea virotică ("incluziuni reactive").

Membrana nucleară

Membrana nucleară îndeplineşte un şir de funcţii, dereglarea cărora poate servi ca bază pentru dezvoltarea patologiei celulare.

Rolul membranei nucleare în menţinerea formei şi dimensiunii nucleului este confirmat de formarea sistemelor tubulare intranucleare, care pornesc de la membrana nucleară internă, a incluziunilor în zona perinucleară (hipertrofia miocardului, fibroza pulmonară, vasculita sistemică, sarcoidoza, tumorile ficatului, dermatomiozita (fig.7).

Membrana nucleară exercită şi *funcţia de loc al fixării ADN-ului pentru*

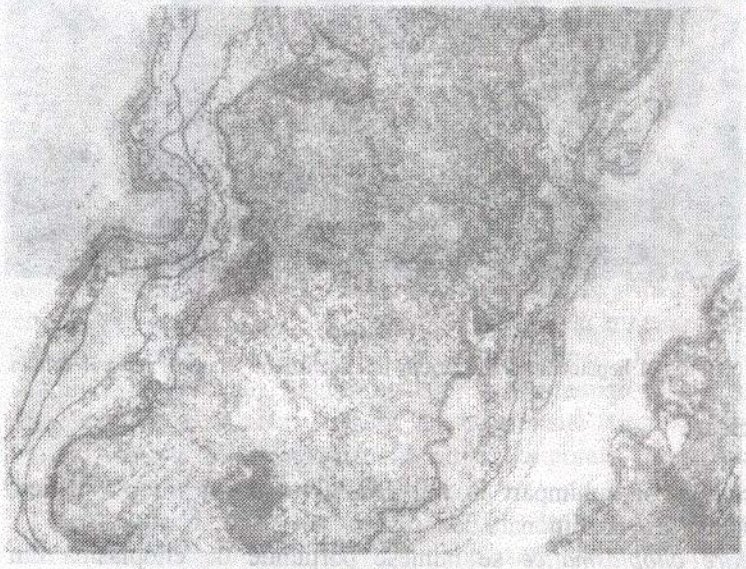


Fig. 7. Incluziuni microtubulare în zona perinucleară a endoteliocitului în dermatomiozită. X 15500.

înlesnirea replicării şi transcripţiei, drept dovadă servind faptul că în membrana nucleară sunt structuri, modulate de cromatină şi responsabile la rândul său de orientarea şi structura cromatinei. S-a demonstrat, că activitatea funcţională a ADN-ului depinde de repartizarea lui în timpul diviziunii celulei şi de gradul de condensare în interfază, iar lezarea membranei nucleare poate provoca schimbări în astfel de zone de repartizare şi poate fi cauza modificărilor patologice în celulă.

Funcţia *de barieră fizică şi modulator al schimbului nucleocitoplasmatic* a membranei nucleare este confirmată de corelaţia stabilită dintre modificările structurii membranei nucleare, modulul porilor ei şi ieşirea ARN-ului în citoplasmă. Controlul de către membrana nucleară a transportului ARN-ului în citoplasmă poate avea o influenţă importantă asupra homeostaziei celulei în stările patologice. Participarea membranei nucleare la *sinteza membranelor* nu are dovezi convingătoare, deşi se consideră, că o atare funcţie este posibilă, deoarece membranele nucleare trec nemijlocit în reticulul endoplasmatic al citoplasmei. Influenţa posibilă a *fermenţilor membranei nucleare asupra funcţiei nucleului este atestată* de existenţa în membrana nucleară a diferitelor enzime de dezintoxicare, la fel şi a substanţelor care asigură "reglarea hormonală" (adenilatciclaza, receptorii insulinei ş.a.).

Patologia mitozei

În ciclul vital al celulei mitoza ocupă un loc deosebit. Cu ajutorul ei se efectuează reproducerea celulelor, deci, şi transmiterea caracterelor ereditare. Pregătirea celulelor de mitoză se compune dintr-un şir de procese consecutive: reproducerea ADN-ului, dublarea masei celulei, sinteza componenţilor proteici ai cromozomilor şi aparatului mitotic, dublarea centrului celular, acumularea energiei pentru citotomie. În procesul diviziunii mitotice se disting 4 stadii principale: profaza, metafaza, anafaza şi telofaza.

Întrucât în patologia mitozei poate fi afectat oricare din aceste stadii s-a întocmit clasificarea patologiei mitozei (I.A.Alov, 1972), conform căreia se evidenţiază următoarele tipuri de patologie a mitozei:

I. Leziunile cromozomilor: 1) reţinerea celulelor în profază; 2) dereglarea spiralizării şi despiralizării cromozomilor; 3) fragmentarea cromozomilor; 4) formarea punţilor dintre cromozomi în anafază; 5) separarea precoce a cromatidelor-surori; 6) lezarea chinetocorului. II. Lezarea aparatului mitotic: 1) întârzierea dezvoltării mitozei în metafază; 2) dispersarea cromozomilor în metafază; 3) metafaza în trei grupe; 4) metafaza cavitară; 5) mitoze multipolare; 6) mitoze asimetrice; 7) mitoze monocentrice; 8) mitoze–K. III. Dereglarea citotomiei: 1) citotomia precoce; 2) reţinerea citotomiei; 3) lipsa citotomiei.

Patologia mitozei poate fi provocată de diferite acţiuni asupra celulei: radiaţia ultravioletă şi ionizantă, temperatura ridicată, substanţe chimice, inclusiv cancerigene şi toxine mitotice etc. Numărul de mitoze patologice este destul de mare în malignizarea ţesuturilor (fig.8, p.24).

Aberaţii cromozomiale şi boli cromozomiale

Aberaţii cromozomiale se numesc modificările structurii cromozomilor, provocate

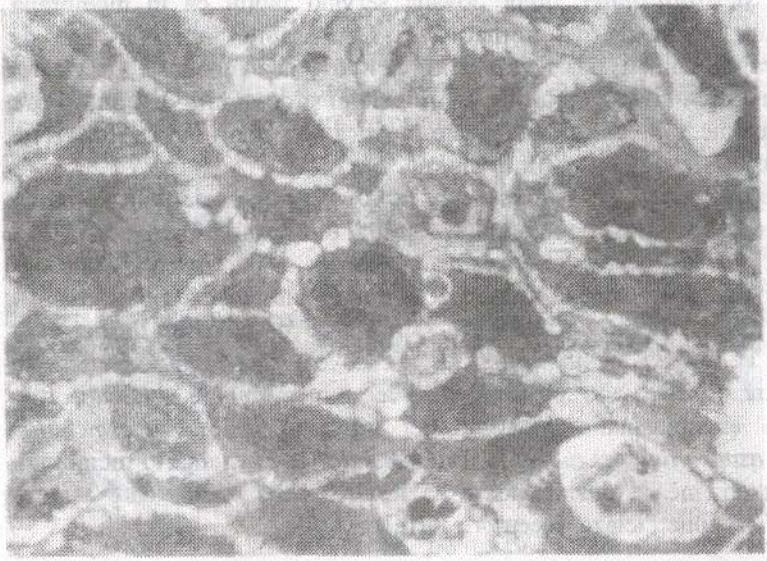


Fig. 8. Patologia mitozei. Secțiune semifină a țesutului tumoral. X 1000.

de rupturile lor cu redistribuirea ulterioară, pierderea sau dublarea materialului genetic. Ele reflectă diferite variante de anomalii ale cromozomilor. Cele mai frecvente aberații cromozomiale întâlnite la om sunt anomaliile numărului de cromozomi și structurii lor. Dereglările *numărului de cromozomi* se pot manifesta prin lipsa unei perechi de cromozomi omologi (*monozomia*) sau apariția unui cromozom suplimentar (*trizomia*). Numărul total de cromozomi în cariotip în aceste cazuri diferă de numărul normal și este egal respectiv cu 45 și 47. *Poliploidia* și *aneuploidia* au o importanță mai mică pentru dezvoltarea sindroamelor cromozomiale.

Dintre modificările *structurii cromozomilor* la un număr normal al lor în cariotip, menționăm diferite tipuri de "defecte" ale cromozomilor: translocația (schimbul de segmente între doi cromozomi neomologi), deleția (pierderea unei părți de cromozom), fragmentarea, cromozomi inelari etc.

Aberațiile cromozomiale, dereglând echilibrul factorilor ereditari, generează diverse devieri în structura și activitatea vitală a organismului, manifestate prin boli cromozomiale.

Bolile cromozomiale se împart în boli, condiționate de anomaliile cromozomilor somatici (autozomilor) și a celor sexuali (corpusculi Barr). La clasificarea bolilor cromozomiale se va lua în considerație și caracterul anomaliei cromozomiale – schimbarea numărului unor cromozomi aparte, numărului garniturilor de cromozomi sau a structurii cromozomilor. Aceste criterii asigură evidențierea formelor clinice complete sau mozaice ale bolilor cromozomiale.

Anomaliile numărului unor cromozomi aparte *(trizomiile și monozomiile)*, se întâlnesc atât printre cromozomii autozomi, cât și printre cei sexuali.

Monozomiile autozomilor (oricare cromozomi, cu excepția cromozomilor X și Y) sunt incompatibile cu viața. Trizomiile autozomilor sunt destul de răspândite în patologia omului. Cele mai întâlnite sunt sindroamele Patau (perechea a 13-a) și

Edwards (perechea a 18-a), precum şi boala Down (perechea a 21-a). Trizomiile altor perechi de autozomi se întâlnesc mult mai rar. Monozomia cromozomului sexual X (genotipul XO) stă la baza sindromului Şereşevski-Turner, trizomia cromozomilor sexuali (genotipul XXY) – a sindromului Klinefelter. Anomaliile numărului de cromozomi sub formă de tetra- sau triploidie generează forme complete şi mozaice de boli cromozomiale.

Anomaliile de structură ale cromozomilor sunt sursa unui grup mare de sindroame cromozomiale (mai mult de 700 de tipuri), care, de altfel, pot fi condiţionate nu numai de anomaliile cromozomiale, dar şi de alţi factori etiologici.

Pentru toate formele de boli cromozomiale este caracteristică multiplicitatea manifestărilor sub formă de malformaţii congenitale care apar încă în stadiul de histogeneză şi continuă în organogeneză, ceea ce explică similititudinea manifestărilor clinice în diferite forme de boli cromozomiale.

PATOLOGIA CITOPLASMEI

Modificările membranelor şi patologia celulei

Membranele celulare sunt constituite dintr-un strat dublu de fosfolipide, de ambele părţi ale căruia sunt situate straturi de proteine. Moleculele proteice de pe suprafaţa externă a membranei poartă polizaharide (glicocalix), care conţin numeroşi antigeni celulari superficiali. Ele joacă un rol important în procesul de recunoaştere a celulelor, de formare a joncţiunilor celulare.

Modificările membranelor celulare. Distingem următoarele modificări ale membranelor celulare (A.P.Avţîn, V.A.Şahlamov, 1979): formarea unui număr excesiv

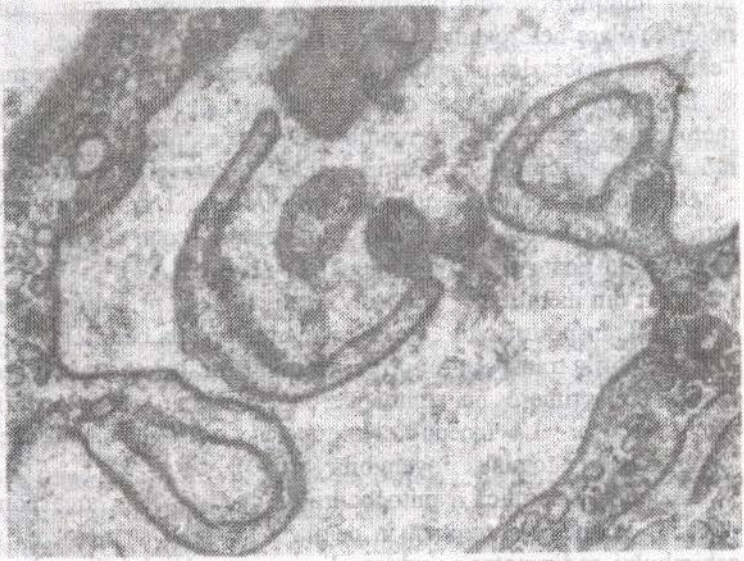


Fig. 9. Modificările membranelor endoteliocitelor. Veziculogeneză intensivă şi clasmatoză. X 25500.

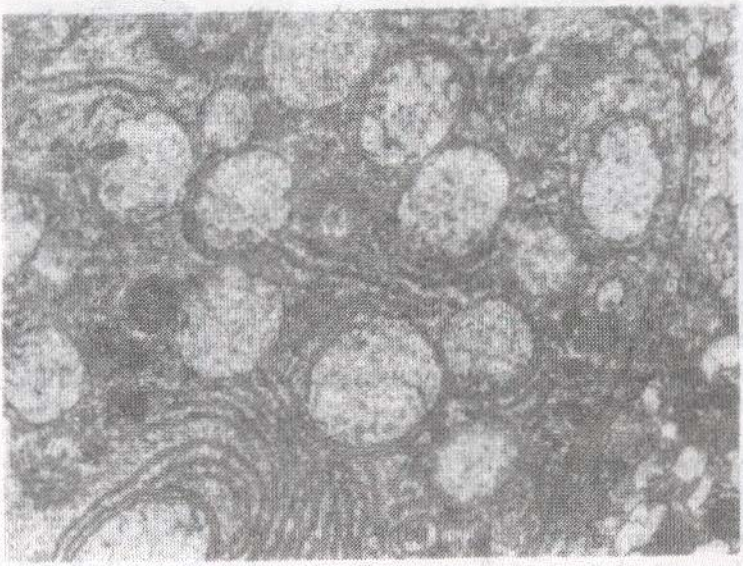


Fig. 10. Vacuolizarea mitocondriilor într-un hepatocit (din stânga) şi condensarea lor în altul (din dreapta). X 16000.

de vezicule ("minus-membrană" – fig.9 p. 25); creşterea suprafeţei plasmalemei celulelor datorită membranelor veziculelor micropinocitare ("plus-membrana"); microclasmatoza şi clasmatoza pronunţată ("minus-membrana – vezi fig.9); formarea excrescenţelor citoplasmatice din plasmalema celulară; formarea veziculelor pe suprafaţa celulei; îngroşarea straturilor membranei; formarea microporilor; apariţia structurilor mieliniforme din plasmalemă şi membranele organitelor; contopirea membranelor celulare heterogene; distrugeri locale ale membranei – "breşe" în plasmalemă; "cârpirea" defectelor plasmalemei cu membranele veziculelor micropinocitare.

Patologia membranelor celulare poate fi provocată şi de dereglările transportului membranar, permeabilităţii membranelor, comunicării celulelor şi "recunoaşterii" lor, motilităţii membranelor şi formei celulelor, sintezei şi metabolismului membranelor.

Dereglarea transportului membranar. Transportul membranar presupune transferarea ionilor şi a altor substraturi contra gradientului de concentraţie. Transportul poate fi activ şi atunci el necesită ATP şi "mobilitatea" proteinelor de transport din membrane, sau pasiv, realizându-se prin diferite procese de difuzie şi de schimb. Transportul activ este de asemenea funcţia barierelor epiteliale.

Dereglările transportului prin membrană au fost studiate în ischemie, care provoacă modificări primare în mitocondrii: scăderea eficacităţii fosforilării oxidative, tumefierea lor. La început creşte permeabilitatea membranei interne, mai târziu leziunea devine totală şi ireversibilă (fig.10).

Leziunea ischemică a mitocondriilor duce la defectarea pompei ATP-atice sodiu-potasiu, acumularea treptată în celulă a sodiului şi pierderea potasiului. Dereglarea schimbului sodiu-potasiu induce eliminarea calciului din mitocondrii. Ca urmare, în citoplasmă creşte nivelul calciului ionizat şi cuplarea lui cu calmodulina. Creşterea conţinutului de complexe calciu-calmodulină generează un şir de modificări ale

celulei: desfacerea joncțiunilor celulare, absorbția calciului de către mitocondrii, modificarea microtubulilor și microfilamentelor, activizarea fosfolipazelor. Reticulul endoplasmatic acumulează apă și ioni, ceea ce duce la dilatarea tubulilor și a cisternelor, la distrofie hidropică. Intensificarea glicolizei este însoțită de epuizarea glicogenului, acumularea lactatului și scăderea pH-ului celulei. Aceste modificări generează dereglarea structurii cromatinei și reducerea sintezei de ARN. Modificările ischemice ireversibile ale celulei sunt determinate de hidroliza membranelor, îndeosebi a lipidelor membranice, sub acțiunea fosfolipazelor. Apar și dereglări ale membranelor lizozomale cu eliberarea hidrolazelor.

Modificările permeabilității membranelor. Controlul permeabilității membranei presupune menținerea structurii atât a stratului dublu de fosfolipide cu schimbul și resinteza necesare, cât și a canalelor proteice corespunzătoare. Un rol important în efectuarea acestui control aparține glicocalixului și interacțiunii proteinelor membranice cu citoscheletul, precum și hormonilor, care interacționează cu receptorii membranelor. Modificările permeabilității pot fi grave (ireversibile) sau superficiale. Modelul cel mai bine studiat de modificare a permeabilității membranelor este lezarea acestora cu metale grele (mercur, uraniu). Metalele grele, interacționând cu grupele sulfhidrilice ale proteinelor membranice, modifică configurația lor și sporesc considerabil permeabilitatea membranei pentru sodiu, potasiu, clor, calciu și magneziu, ceea ce duce la tumefierea rapidă a celulelor, dezintegrarea citoscheletului lor. Modificări similare ale membranelor se înregistrează la lezarea lor de complement ("bolile de hipersensibilitate"), când breșele formate în membrană diminuează rezistența lor și măresc considerabil permeabilitatea.

Modificările comunicării celulelor și a "recunoașterii" lor. Comunicabilitatea și capacitatea de ai distinge pe ai săi de "cei străini" sunt însușiri necesare ale cooperării celulare. "Comunicarea" și "recunoașterea" celulelor presupun, în primul rând, deosebiri în suprafețele externe ale membranei plasmatice și membranelor organitelor intracelulare. Interes deosebit prezintă din acest punct de vedere glicocalixul membranei cu antigenile superficiale – markerii unui anumit tip de celule.

Modificările "comunicării" și "recunoașterii" celulelor se întâlnesc în acele procese patologice (inflamație, regenerare, proliferare tumorală), în care antigenile superficiale se pot modifica, schimbările vizând atât tipul antigenului, cât și "accesibilitatea" lor din partea spațiului extracelular. La dispariția antigenilor, caracteristici pentru tipul dat de celule, pot apărea antigeni "embrionali" și anomali (de exemplu, antigenul carcinoembrional); modificările glicolipidelor membranei o fac mai accesibilă la acțiunea anticorpilor.

Comunicabilitatea celulelor este determinată și de starea joncțiunilor celulare, ce se pot deregla în diferite procese patologice și boli. Astfel, în celulele canceroase a fost observată corelația între modificările joncțiunilor celulare și dereglarea contactelor intercelulare; în tumori s-au depistat contacte celulare anomale.

Modificările mobilității membranelor și formei celulelor. Se disting două tipuri de modificări, determinate de dereglarea mobilității membranelor: prolabarea membranei în afară– e x o t r o p i a și în interiorul citoplasmei – e z o t r o p i a. În exotropie membrana prolabată în spațiul extracelular formează o structură citoplasmatică înconjurată de membrană. În ezotropie apare o cavitate înconjurată de membrană. Modificările formei celulelor sunt condiționate nu numai de exo- și ezotropie,

dar şi de aplatizarea suprafeţei celulare (pierderea prelungirilor mici ale podocitelor în sindromul nefrotic).

Dereglările sintezei şi metabolismului membranelor. Este posibilă creşterea sintezei membranelor (la acţiunea asupra celulei a unui şir de substanţe chimice) sau diminuarea ei (scăderea sintezei membranelor bordurii în perie a enterocitelor în inhibiţia fermenţilor membranici). În aceeaşi măsură este posibilă activarea metabolismului membranelor (în stimularea autofagocitozei) sau atenuarea lui (în bolile lizozomale).

Reticulul endoplasmatic

Modificările identice ale reticulului endoplasmatic granulat şi agranulat pot reflecta dereglarea diferitelor funcţii ale citoplasmei şi celulei.

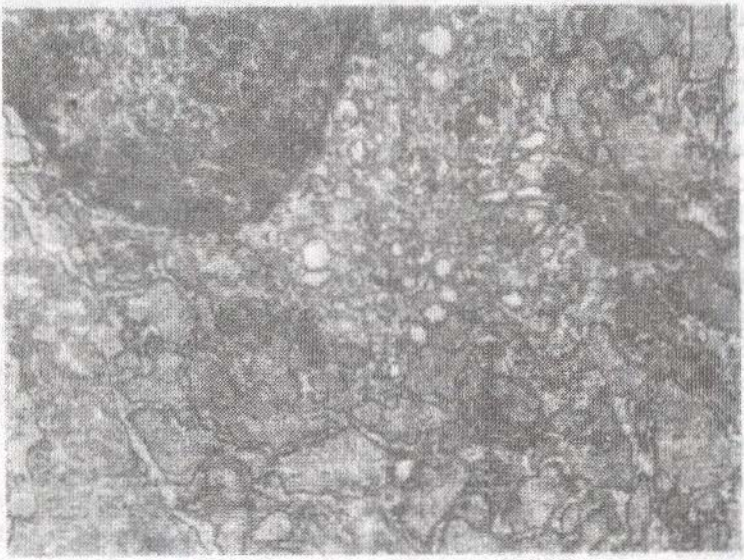


Fig. 11. Hiperplazia reticulului endoplasmatic granulat, dilatarea cisternelor lui, hiperplazia aparatului Golgi (plasmocit). X 13500.

Modificările reticulului endoplasmatic granulat şi ale ribozomilor

Funcţiile reticulului endoplasmatic granulat şi ale ribozomilor sunt conjugate destul de strâns, de aceea dereglarea unui organit se răsfrânge şi asupra celuilalt.

Dintre modificările reticulului endoplasmatic granulat şi ale ribozomilor menţionăm hiperplazia şi atrofia, simplificarea structurii, dezagregarea (disocierea) ribozomilor şi polizomilor, formarea complexelor ribozomal–lamelare anomale.

Hiperplazia reticulului endoplasmatic granulat şi a ribozomilor, adică creşterea numărului lor, în microscopia fotonică se prezintă prin bazofilia pronunţată a citoplasmei, care reflectă densitatea volumetrică a ribozomilor şi este un indice al intensităţii sintezei de proteine în celulă. Microscopia electronică în aceste cazuri indică prezenţa sau lipsa conjugării sintezei şi excreţiei proteinei. În celulele, care secretă şi excretă intens proteine (de exemplu, în fibroblaştii activi), cisternele reticulului endoplasmatic granulat sunt dilatate şi conţin puţin material electronodens; se observă hiperplazia atât a ribozomilor legaţi de membrană, cât şi a celor liberi, care formează polizomi; complexul lamelar (complexul Golgi), care participă la excreţia proteinei sintetizate, este dezvoltat bine (fig.11, p.28). În celulele, care secretă intens proteine, dereglarea excreţiei duce la acumularea unui material floconos electronodens în cisternele hiperplaziate şi dilatate ale reticulului endoplasmatic cu un număr mare de ribozomi şi polizomi (fig.12), care uneori se poate şi cristaliza; complexul Golgi în aşa cazuri este dezvoltat slab.

Atrofia reticulului endoplasmatic granulat, adică reducerea dimensiunilor lui, în microscopia fotonică se prezintă prin micşorarea sau dispariţia bazofiliei citoplasmei, iar la microscopia electronică – prin reducerea dimensiunilor tubilor şi volumului reţelei, a numărului şi dimensiunilor ribozomilor (fig.13, p.30), toate aceste schimbări

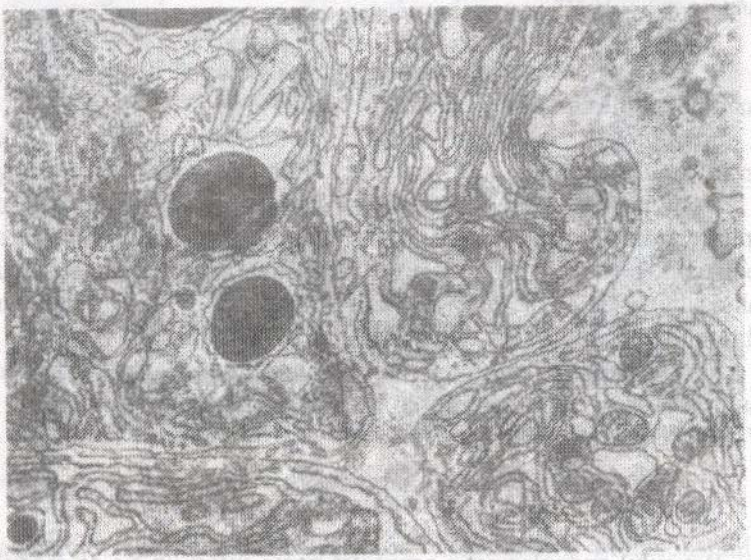


Fig. 12. Secret proteic condensat în reticulul endoplasmatic (plasmocit). X 13500.

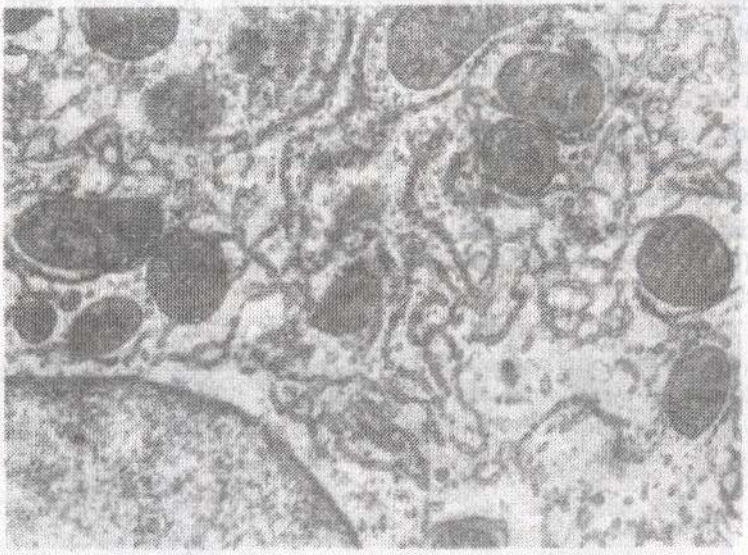


Fig. 13. Atrofia reticulului endoplasmatic granulat şi hiperplazia celui agranulat în hepatocit. X 16500.

indicând o reducere a funcţiei de sinteză proteică a celulei (deficitul de proteine în inaniţie, bolile ficatului, îmbătrânire).

Simplificarea structurii reticulului endoplasmatic granulat denotă o diferenţiere insuficientă a celulelor, fenomen întâlnit în celulele tumorale maligne.

Dezagregarea (disocierea) ribozomilor şi polizomilor exprimată prin dereglarea interrelaţiilor dintre ribozomi şi membrane, asocierea "neorganizată" a ribozomilor în polizomi, poate fi o manifestare a simplificării structurale a reticulului endoplasmatic al celulei nediferenţiate şi tumorale. Aceleaşi modificări se observă şi în celule diferenţiate în hipoxie şi deficit de proteine în organism.

Formarea de complexe ribozomal-lamelare anomale este o manifestare a atipiei subcelulare şi se întâlneşte în tumorile sistemului sanguin – hemoblastoze (vezi *Tumorile sistemului sanguin*).

Modificările reticulului endoplasmatic agranulat

Reticulul endoplasmatic agranulat poate suferi un şir de modificări morfologice ca rezultat al dereglării funcţiilor sale. Dintre acestea menţionăm hiperplazia şi atrofia.

Hiperplazia membranelor reticulului endoplasmatic agranulat cu dilatarea tubilor şi cisternelor lui (vezi fig.13), poate fi o urmare, în primul rând, a creşterii activităţii metabolice a unui şir de substanţe (proteine, lipide, preparate medicamentoase), în al doilea rând, a dereglării transportului intracelular al produselor metabolizate, care se

acumulează în tubii şi cisternele dilatate ale reticulului, complexul lamelar fiind redus, în al treilea rând, a deficitului de fermenţi (fermentopatia), ce generează insuficienţa funcţiilor specifice ale acestui organit. Dereglarea transportului intracelular al produselor metabolizate şi a fermentopatiei duce la acumularea în cisternele dilatate ale reticulului endoplasmatic a proteinelor şi apei (distrofia hidropică) sau a lipidelor şi lipoproteidelor (distrofia grasă).

Atrofia, ulterior şi *reducţia* reticulului endoplasmatic neted, se dezvoltă la acţiunea acută sau cronică asupra celulei a diferitelor substanţe toxice (fig.14), sau în insuficienţă de proteine.

Reticulul endoplasmatic şi sistemul de oxigenaze cu funcţie mixtă

Un şir de substanţe heterogene, metabolizate în reticulul endoplasmatic, pot interacţiona cu macromoleculele celulei, lezându-le. Catalizator al acestor procese metabolice în reticulul endoplasmatic este grupul de fermenţi înrudiţi NADH- şi O_2-dependenţi, şi anume monooxigenazele (hidroxilazele) cu funcţie mixtă (OFM); oxigenaza terminală a acestui sistem este citocromul P-450. Sistemul OFM, legat cu citocromul P-450, a fost găsit în reticulul endoplasmatic al celulelor multor organe (ficat, plămâni, intestin, corticosuprarenale, testicule, piele). Acest sistem poate utiliza, pe lângă hidroxilarea steroizilor, multe substanţe lipofile endogene (acizi graşi) şi

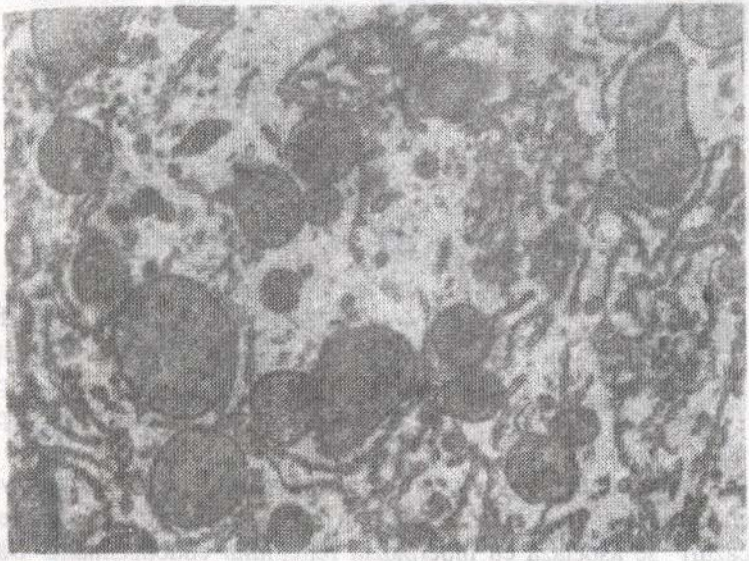


Fig. 14. Atrofia reticulului endoplasmatic neted al hepatocitului. X 18000.

exogene (preparate medicamentoase, solvenţi organici, cancerigeni). Metabolismul substanţelor lipofile heterogene necesită o interrelatie complexă a unui şir de procese fermentative, în care sistemul OFM-citocromul P-450 ocupă un rol central. Un atare metabolism nu totdeauna duce la inactivarea substanţelor metabolice. Este posibilă formarea unor produse oxigenate, care pot interacţiona cu acizii nucleici şi proteinele

celulei, lezându-le. Mecanismul principal al leziunii constă în generarea unor radicali O_2^- supraoxigenaţi şi apei oxigenate, care induc reoxidarea lipidelor.

Complexul lamelar (complexul Golgi), granulele şi vacuolele secretoare

Activitatea sintetică a complexului lamelar, strâns legată de reticulul endoplasmatic, se încheie cu formarea granulelor şi vacuolelor secretoare. Din aceste considerente morfologia activităţii dereglate a complexului lamelar reflectă şi dereglările secreţiei, deci a formării incluziunilor celulare – granulelor şi vacuolelor. Se evidenţiază două manifestări morfologice ale activităţii dereglate a complexului lamelar şi a secreţiei: hipertrofia şi atrofia.

Hipertrofia complexului Golgi, mărirea lui în urma hiperplaziei membranelor, creşterii numărului de granule, vezicule şi vacuole secretoare, este o manifestare a sporirii sintezei şi secreţiei proteinelor, glicolipidelor sau polizaharidelor (fig.15).

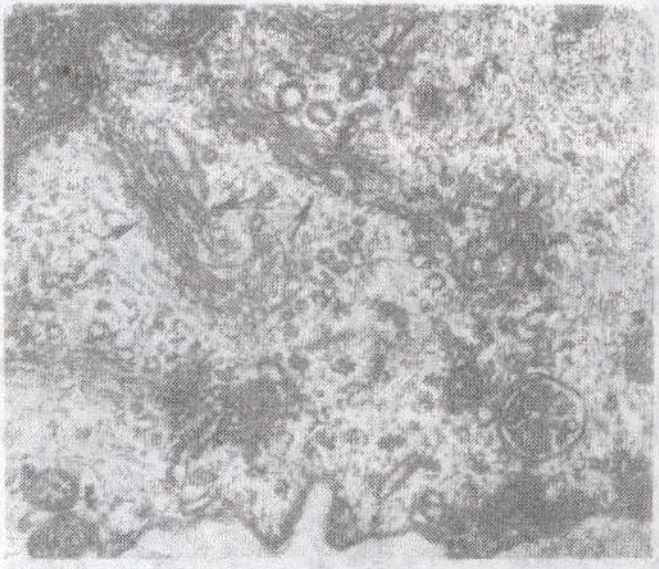


Fig. 15. Hiperplazia membranelor complexului Golgi în podocit. X 25000.

Concomitent are loc o creştere a numărului de granule şi vezicule secretoare în citoplasmă şi în afara complexului lamelar. Hipertrofia complexului lamelar în aşa cazuri se asociază cu hiperplazia reticulului endoplasmatic. Dacă secreţia unor sau altor substanţe anticipează secreţia şi eliminarea lor, ele se acumulează în complexul lamelar hipertrofiat şi-l pot leza. De exemplu, acumularea bilei în complexul lamelar al hepatocitelor în colestază.

Atrofia complexului lamelar, adică micşorarea dimensiunilor cu reducerea componenţilor lui, pierderea granulelor şi vacuolelor secretoare, denotă o scădere a activităţii lui funcţionale. Fenomenul poate fi provocat de rezervele insuficiente de proteine în organism (carenţa proteică); reticulul endoplasmatic de asemenea se atrofiază, numărul de granule secretoare în citoplasmă se micşorează. Altă cauză a scăderii activităţii funcţionale a complexului lamelar constă în dereglarea interacţiunii

complexului lamelar cu reticulul endoplasmatic ("dereglarea" conveierului celular). În aceste cazuri reticulul endoplasmatic este hiperplaziat, funcțional activ, iar citoplasma conține un număr mare de granule și vacuole secretoare.

Mitocondriile

Mitocondriile sunt cele mai labile structuri intracelulare, primele suportând consecințele hiperfuncției celulei și leziunilor ei. Modificările mitocondriilor, generate de procese patologice și boli, sunt destul de stereotipe, în pofida faptului că un șir de stări patologice și boli provoacă leziuni specifice ale mitocondriilor.

Modificările structurii, dimensiunilor, formei și numărului de mitocondrii

Dintre modificările de structură ale mitocondriilor mai importante sunt condensarea și tumefierea lor, apariția incluziunilor mitocondriale. Condensarea și

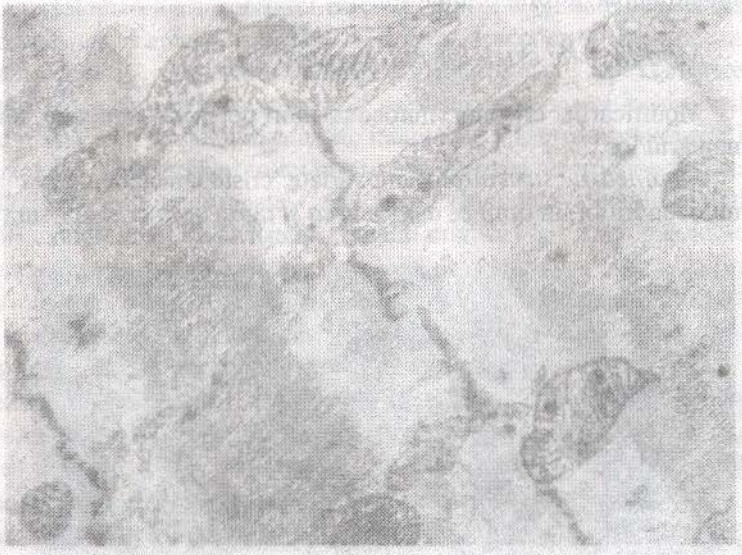


Fig. 16. Incluziuni de săruri de calciu în matricea mitocondriilor fibrei musculare în ischemie. X 18500.

tumefierea mitocondriilor (vezi fig.10) poate fi o reflectare a efortului funcțional al celulei, dar mai des a progresării hipoxiei. Deseori aceste modificări sunt reversibile, dar în caz de progresare pot genera distrucții grave ale mitocondriilor și moartea celulei prin asocierea la tumefierea mitocondriilor a îngustării spațiului lor intern, deformării cristelor și pierderii granulelor mitocondriale, omogenizării matricei și apariției în ea a unui material floconos, a focarelor de calcificare. Toate acestea fac să se rupă membrana externă a mitocondriilor.

Incluziunile mitocondriale sunt reprezentate printr-un material floconos electronodens (substanţe lipidice), focare de calcificare (cristale hidrooxiapatitiforme, fig.16, p.33), figuri mielinice, structuri filamentiforme şi lamelare, cristale proteice. Se întâlnesc, de regulă, în stări patologice, reflectând reacţia nespecifică a mitocondriilor la leziunea celulei.

D i m e n s i u n i l e m i t o c o n d r i i l o r oscilează în limite largi – de la gigantice până la forme foarte reduse. Mitocondriile gigantice se formează la hipertrofia şi contopirea mitocondriilor şi se întâlnesc numai în condiţii patologice (fig.17). Astfel de mitocondrii, deseori cu incluziuni cristaline, se conţin, de exemplu, în hepatocitele alcoolicilor. Forma mitocondriilor poate fi cea mai diferită: în formă de ţigară, picătură, încolăcită etc.

N u m ă r u l m i t o c o n d r i i l o r variază în limite mari. *Creşterea* lui (hiperplazia), ca urmare a intensificării fosforilării oxidative, este caracteristică pentru celulele cu activarea funcţiei specializate, fenomen înregistrat în hipertrofie, proliferarea şi transformarea celulelor, îndeosebi după lezarea ţesutului. Numărul mare de mitocondrii este caracteristic pentru oncocite, tumorile oncocitare. *M i c ş o r a r e a n u m ă r u l u i* de mitocondrii este tipică pentru aşa-numitele procese regresive – îmbătrânirea, atrofia celulelor.

Modificările cristelor mitocondriilor

Modificările cristelor mitocondriilor pot viza structura, dimensiunile, forma şi numărul lor.

Modificările structurale sunt variate: criste lamelare apar la intensificarea activităţii mitocondriilor, în timp ce *deformarea şi agregarea* cristelor sunt condiţionate de înce-

Fig. 17. Mitocondrii gigante în cardiomiocite. Miocardul câinelui în sindromul de compresie îndelungată. X 16000.

tinirea acestei activități. *Forma cristelor* de asemenea reflectă activitatea sporită sau atenuată a mitocondriilor. *Dimensiunile cristelor* corespund, de regulă, dimensiunilor mitocondriilor: criste gigantice în mitocondrii gigantice, criste reduse în mitocondrii mici. La fel și *numărul cristelor* reflectă activitatea mitocondriilor: mărirea numărului de criste atestă o intensificare a activității funcționale a celulei, micșorarea numărului lor – atenuarea acesteia.

Transportul mitocondrial al calciului și lezarea celulei

Una din funcțiile importante ale mitocondriilor este transportul de calciu. Acesta se poate acumula în mitocondrii în cantități destul de mari, mai ales în paralel cu fosforul neorganic. Evacuarea lui din mitocondrii are loc pe două căi. Una din ele (mitocondriile celulelor inimii, creierului, mușchilor scheletali, glandelor exocrine și endocrine) este stimulată de sodiu și prezintă probabil, schimbul Ca^{2+} pe Na^{+}; cea de a doua cale (mitocondriile celulelor rinichilor, ficatului, plămânilor) nu este sensibilă la sodiu și mecanismul ei nu este clar.

Drept confirmare morfologică a transportului calciului de către mitocondrii servesc granulele electronodense cu diametrul de 200-500 nm descoperite în matricea mitocondrială, și care, posibil, sunt locul acumulării ionilor de Ca^{2+}. Creșterea dimensiunilor, densității și numărului acestor granule se observă nu numai în țesuturile tratate cu concentrații mari de Ca^{2+}, dar și în celulele intacte ale țesuturilor, antrenate în transportul activ al calciului – osteoclaștii, osteoblaștii etc. Aceeași situație s-a depistat și în hipercalciemiile hormonal-condiționate – calcinoze. În unele afecțiuni (boala coronariană a inimii), sindroame (insuficiența renală cronică) și stări patologice (intoxicații cu tioacetatamidă, cocaină, iodoform ș.a.) celulele răspund la leziune prin formarea în matricea mitocondrială a unui număr mare de granule dense de calciu (vezi fig.16). Calcificarea mitocondriilor precedă necroza celulei și deseori este reversibilă.

Calcificarea intramitocondrială poate fi consecința afluxului excesiv de calciu în celulă din cauza lezării primare a membranei plasmatice, precum și a dereglării primare a transportului calciului de către mitocondrii. În cazul lezării primare a membranei plasmatice afluxul excesiv de calciu în celulă condiționează acumularea lui în mitocondrii, ceea ce "răpește" energia ATP și lezează sistemul de generare a energiei – mitocondriile. Tulburările primare ale transportului calciului de către mitocondrii se întâlnesc în afecțiunile mușchilor scheletali – miopatii (boala Luft, sindromul Cairns-Sire). În aceste boli mitocondriile, în pofida nivelului ridicat al calciului endogen, pot acumula cantități considerabile de calciu, de aceea ele pot fi numite "boli" de dereglare a transportului mitocondrial.

Lizozomii

Lizozomii sunt concomitent "organele" digestiei intracelulare și "ucigașii" celulei, fiind implicați atât în fagocitoză, cât și în autofagie. Activitatea fiziologică și patologică a lizozomilor depinde de doi factori: starea (stabilizarea) membranelor

lizozomale şi activitatea fermenţilor lor. Astfel se face că lizozomii pot leza celula în urma destabilizării membranelor lizozomale, când devine posibilă manifestarea activităţii hidrolazice a fermenţilor, sau a fermentopatiei lizozomale, când în celule se acumulează produse metabolice iniţiale sau intermediare.

Destabilizarea membranelor lizozomale şi patologia celulei

Destabilizarea (labilizarea) membranelor lizozomilor poate fi provocată de diferite substanţe şi agenţi – *labilizatori ai membranelor lizozomilor* (de exemplu, aşa-numiţii hormoni proinflamatori, vitaminele A, D, K, ş.a.). Acţiune traumatizantă pronunţată asupra membranelor lizozomilor exercită unele micotoxine, diferite substanţe cancerigene, fosfolipazele, activatorii şi produsele oxidării peroxidice, bioxidul de siliciu. Acţiune destabilizantă manifestă hipoxia, dereglările echilibrului acido-bazic, inaniţia şi carenţa de proteine, modificările stării hormonale, şocul, traumele, intervenţiile chirurgicale ample. Antagonişti ai labilizatorilor membranelor lizozomilor sunt *stabilizatorii* lor (de exemplu, aşa-numiţii hormoni antiinflamatori, cloroxina, fenerganul, colesterolul ş.a.).

În condiţii patologice apar relaţii reciproce de concurenţă între labilizatorii şi stabilizatorii membranelor lizozomilor şi dacă ele sunt în favoarea primilor, permeabilitatea membranelor devine suficientă pentru ieşirea hidrolazelor în citoplasmă şi interacţiunea lor cu substratul, care poate fi format şi din structuri subcelulare. O porţiune a celulei sau întreaga celulă moare. După acelaşi mecanism se destabilizează membrana lizozomilor în fagocitoză, când după contactul lizozomilor primari cu fagozomii se formează fagolizozomi (fig.13) şi citolizozomi. Un mecanism asemănător stă şi la baza autofagiei celulare. Deci, patologia membranelor lizozomilor poate determina şi patologia fagocitozei.

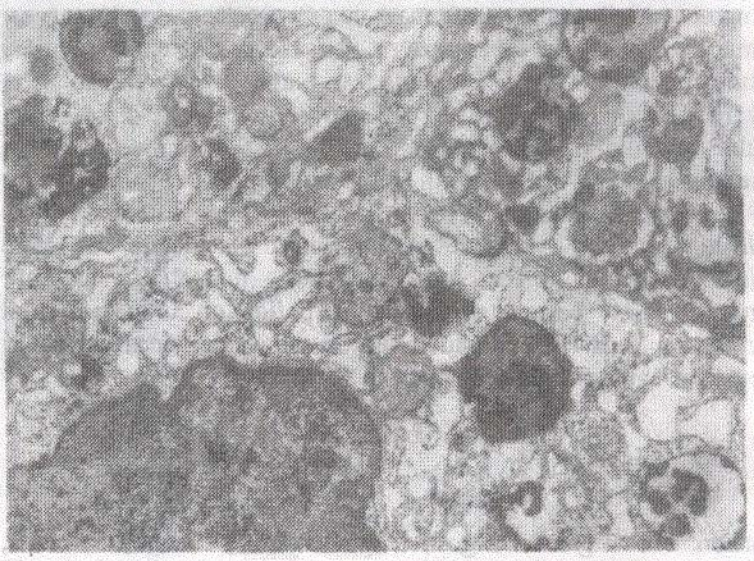


Fig. 18. Fagolizozomi în hepatocite. X 18500.

Dereglarea funcţiilor lizozomilor şi bolile ereditare

Dintre bolile ereditare, legate de tulburarea funcţiilor lizozomilor, numite b o l i l i z o z o m a l e, trebuie menţionate în primul rând enzimopatiile lizozomale ereditare. Ele sunt consecinţa mutaţiei primare a genelor şi se manifestă fie prin blocajul total al sintezei proteinei enzimatice, fie prin sinteza moleculelor proteice cu o activitate biocatalitică scăzută. Deficienţa (lipsa) unuia sau a câtorva fermenţi lizozomali duce la acumularea în celule a substanţelor, metabolizate în mod normal de aceşti fermenţi. De aceea, enzimopatiile lizozomale ereditare sunt incluse în grupul *bolilor de acumulare* sau *tezaurismozelor*. Grupul enzimopatiilor lizozomale ereditare este destul de mare, ele putând fi întâlnite printre glicogenoze (boala Pompe), gangliozidoze (bolile Tay-Sachs, Sandhoff, gangliozidoza juvenilă), hepatoze (boala Dubin-Johnson), obezitate (insuficienţa lipazelor adipozocitelor).

Al doilea grup de boli ereditare, condiţionate de dereglarea funcţiilor lizozomilor, ţine de *dereglarea interacţiunilor membranice ale organitelor celulei*, ceea ce duce la formarea organitelor gigante, inclusiv a lizozomilor giganţi (fig.19). Acest grup nu este mare – sindromul Chediak-Higashi, aşa-numita neutropenie ciclică.

Lizozomii şi lipopigmenţii

Conţinutul *telolizozomilor* îl constituie lipopigmenţii, adică produsele, pe care lizozomii le scindează cu greu sau nu le scindează defel. După liza membranei lizozomale ele rămân timp îndelungat în citoplasmă, doar uneori părăsind celulele.

Lipopigmenţii prezintă granule şi incluziuni citoplasmatice colorate (de la galben la brun-închis) care conţin proteine şi lipide greu solubile. Culoarea lor este determinată

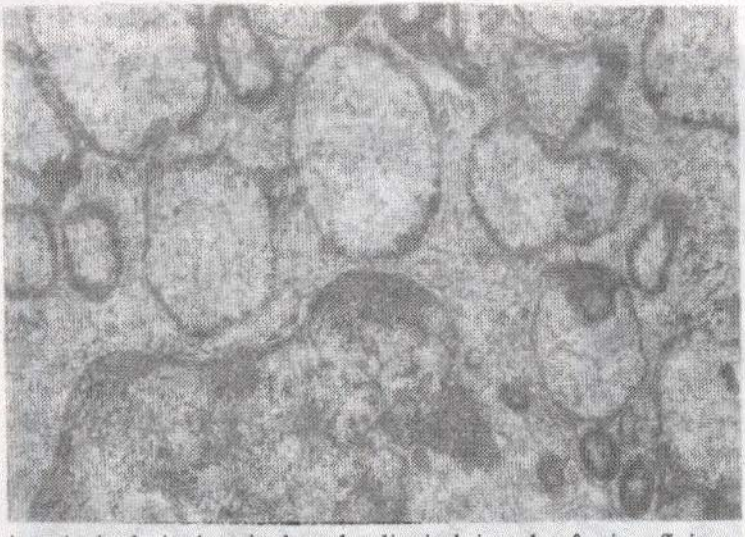


Fig. 19. Lizozomii giganţi şi clari ai reticuloendoteliocitului stelat în insuficienţa congenitală a α–1–antitripsinei. X 21000.

de produsele oxidării şi polimerizării acizilor graşi nesaturaţi. Originea lizozomală a lipopigmenţilor este confirmată biochimic, histochimic şi electronomicroscopic. Lipopigmenţii se împart în *lipofuscină*, întâlnită în celulele parenchimatoase şi nervoase, şi *ceroid*, format în macrofagi (vezi *Distrofiile*.).

Microcorpusculii (peroxizomii)

Modificările microcorpusculilor, care se referă la numărul şi componenţii lor structurali, se întâlnesc în multe boli ale omului. Fiind secundare, ele reflectă tulburarea activităţii oxidazo-catalazice a celulei. Dar modificările microcorpusculilor pot fi şi primare, astfel putem vorbi de "boli peroxizomale", care au manifestări clinice caracteristice insuficienţei catalazice primare.

Modificările numărului şi structurii microcorpusculilor, a nucleoizilor şi matricei lor

Sporirea numărului de peroxizomi şi creşterea activităţii catalazice în hepatocite (fig.20) şi nefrocite pot fi provocate în condiţii experimentale cu ajutorul unor preparate medicamentoase cu acţiune hipolipoproteinemică, iar în cardiomiocite – prin administrarea îndelungată a etanolului. La om creşterea numărului de peroxizomi în hepatocite se observă în hepatita virotică, leptospiroză.

Micşorarea numărului de peroxizomi, mai ales în hepatocite, se provoacă experimental cu ajutorul substanţelor, care inhibă sinteza catalizatorilor, sau prin suprimarea stimulatorilor acestei sinteze.

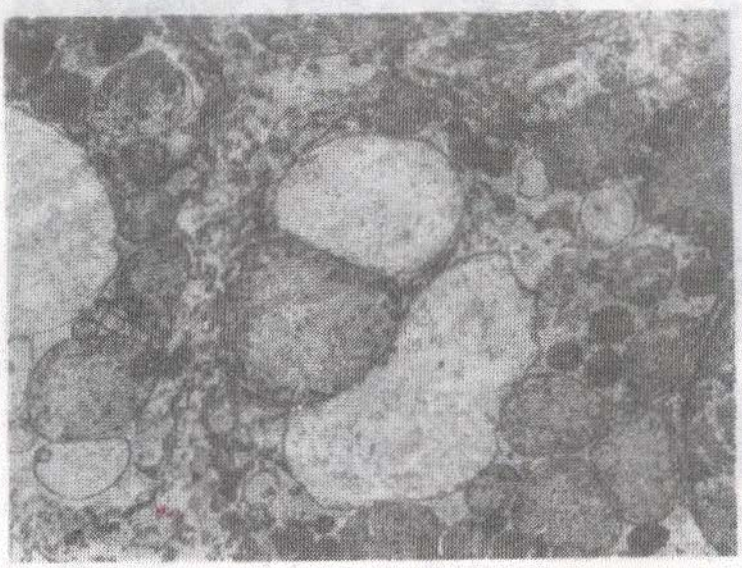


Fig. 20. Creşterea numărului de peroxizomi în hepatocite. X 22000.

La om micşorarea numărului de peroxizomi şi scăderea sintezei fermenţilor lor se observă în ficat în caz de inflamaţie, precum şi la proliferarea tumorală. Defecte considerabile ale sistemului peroxizomal, distrucţia peroxizomilor se constată în hiperlipidemie şi hipercolesterolemie, dezagregarea lor fiind realizată pe calea autolizei sau autofagiei.

Nucleoizii peroxizomilor în experimentele pe animale se distrug prin introducerea substanţelor, care micşorează lipidemia, sau după iradiere. La om în distrofia hepatocerebrală are loc degradarea nucleoizilor peroxizomilor, iar în colestaza idiopatică – neoformarea nucleolilor în peroxizomi.

Matricea peroxizomală se distruge la animale prin administrarea inhibitorilor sintezei catalazelor. La om distrucţia matricei peroxizomilor se constată în necroza ischemică, hepatita virotică.

Bolile peroxizomale

Sunt cunoscute trei dereglări metabolice ereditare considerate *boli peroxizomale* – acatalazemia, sindromul cerebrohepatorenal Zellweger şi insuficienţa sistemică de carnitină.

În *acatalazemie* activitatea catalazei în ficat şi alte organe este foarte joasă din cauza termostabilităţii ei scăzute. Unicul sindrom clinic al acestei boli sunt ulceraţiile gangrenoase din cavitatea bucală.

Sindromul cerebrohepatorenal Zellweger se caracterizează prin absenţa peroxizomilor în hepatocite, reticul endoplasmatic redus, mitocondrii puţine; citoplasma este umplută cu glicogen şi lipide. Activitatea catalazică a ficatului la aceşti bolnavi alcătuieşte aproximativ 20% din normă. Insuficienţa peroxizomilor în acest sindrom generează dereglarea sintezei acizilor biliari.

Insuficienţa sistemică de carnitină se caracterizează clinic prin miopatie cu deregla-

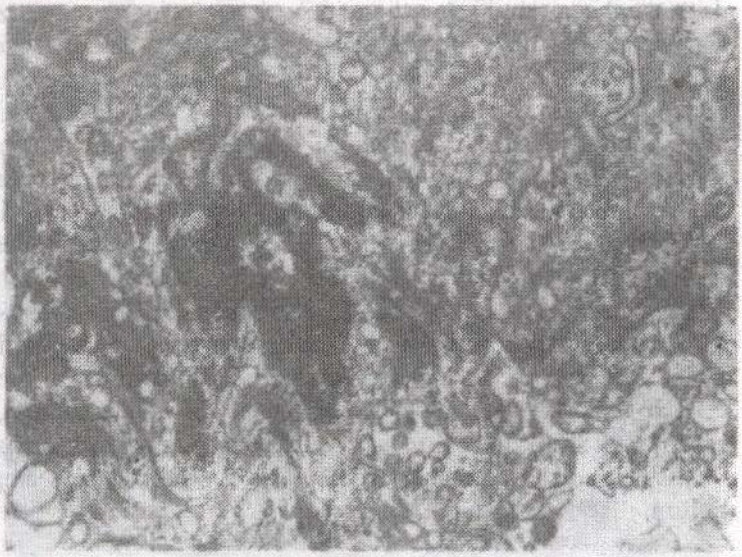


Fig. 21. Creşterea numărului de microfilamente în celula epitelială a canaliculului biliar în colestază. X 20000.

rea periodică a funcției ficatului și creierului. Deficitul de carnitină este pronunțat în mușchii scheletului, plasma sângelui; în mușchi n-are loc oxidarea acizilor grași.

Citoscheletul și patologia celulei

"Scheletul" celulei îndeplinește funcțiile de suport, transport, contractilă și motorică. El este reprezentat prin trei tipuri de filamente (fibrile) – microfilamente, filamente intermediare și microtubuli (macrofilamente). Fiecare filament, îndeplinind un șir de funcții generale ale celulei, este specializat în exercitarea uneia din ele – contractilă (microfilamentele), statică (filamentele intermediare) sau de mișcare a organitelor și de transport (microtubulii). Citoscheletul suferă diferite modificări în multe boli și stări patologice, ceea ce, evident, influențează funcțiile specializate ale celulei.

Microfilamentele

Microfilamentele sunt direct legate de actină și miozină. Filamentele de actină, la fel și miozina, au fost găsite aproape în toate celulele. Pentru miozină, indiferent de apartenența sa la celulele musculare sau nemusculare, este caracteristică capacitatea de a se lega reversibil cu filamentele de actină și de a cataliza hidroliza ATP-ului, obligatorie fiind prezența actinei. Cantitatea de miozină în celulele musculare este de 50 de ori mai mare în comparație cu cele nemusculare, filamentele de miozină ale celulelor musculare fiind mai lungi și mai groase decât filamentele celulelor nemusculare.

P a t o l o g i a microfilamentelor este destul de variată. Disfuncția lor este cauza, de exemplu, a anumitelor tipuri de colestază și chiar a cirozei biliare primare. Se consideră că circulația bilei în ficat este reglată de sistemul de microfilamente (fig.21, p.39), întrucât acestea înconjoară în număr mare canaliculele biliare și, fixându-se de membrana plasmatică a hepatocitelor, pot schimba lumenul canaliculelor biliare. S-a demonstrat, că acțiunile ce inhibă capacitatea contractilă a microfilamentelor induc staza bilei. Putem presupune, că un mecanism asemănător stă la baza unor variante de colestază. O creștere considerabilă a numărului de microfilamente se observă în epiteliul canaliculelor biliare în ciroza biliară primară, ce poate fi cauza dereglării cineticii sistemului biliar, colestazei și granulomatozei ulterioare a colangiolelor, caracteristice pentru această boală. Totuși, până în prezent nu s-a răspuns la întrebarea dacă acumularea microfilamentelor în epiteliul sistemului biliar în ciroza biliară este un factor primar sau secundar. Creșterea numărului de microfilamente a fost observată în celulele tumorilor maligne, îndeosebi în zonele invaziei tumorii, ea fiind caracteristică și pentru un șir de procese reparative, de exemplu, pentru cicatrizarea plăgilor.

Sistemul de microfilamente deservește și procesele de secreție, de fagocitoză și de mitoză.

exemplu *sindromul cililor imobili*, cunoscut ca sindromul Kartagener. În acest sindrom înnăscut cilii epiteliilor de înveliş ale căilor respiratorii şi mucoasei urechii medii, constituiţi din microtubuli defectaţi, sunt puţin mobili. Din această cauză transportul mucocelular este foarte redus sau lipseşte, ceea ce duce la inflamaţia cronică a căilor respiratorii şi a urechii medii. La aceşti bolnavi sunt imobili şi spermatozoizii, deoarece coada lor este echivalentă cililor.

Membrana plasmatică

Membrana plasmatică exercită diferite funcţii, principalele fiind: informaţională, de transport, de metabolism, de protecţie şi de contact. Funcţia informaţională este asigurată de receptorii membranei, cea de transport, metabolism şi de protecţie – de membrană însăşi, de contact – de joncţiunile celulare.

Recepţia celulară şi patologia celulei

Plasmolema (glicocalixul ei) conţine structuri complexe – *receptori*, care percep diferite excitaţii ("semnale") ale mediului extern. Ei sunt specializaţi în perceperea "semnalelor" hormonilor, multor substanţe biologic active, antigenilor, imunoglobulinelor şi fragmentelor lor, componentelor complementului etc. Receptorii prezintă, de obicei, glicoproteide, capabile de a se deplasa liber atât pe suprafaţa membranei celulare, cât şi în interiorul ei – aşa-numita *difuzie laterală a receptorilor*. De aceea receptorii pot fi consideraţi complexe membranice multicomponente specifice.

Mecanismul realizării semnalului receptor este destul de universal, deoarece receptorii sunt legaţi cu adenilatciclaza. Această legătură este reprezentată de un sistem din trei componente (A.P.Avţin, V.A.Şahlamov, 1979): receptorul de pe suprafaţa externă a membranei, transductorul (fosfolipide) şi catalizatorul de pe suprafaţa internă a membranei (adenilatciclaza). Adenilatciclaza catalizează transformarea intracelulară a ATP-ului în AMP, care se dovedeşte a fi universal în privinţa stimulării fermenţilor celulari. Se presupune că modificările în orice component al receptorului (supra – intra – sau submembranal) trebuie să ducă la modificări moleculare ale celulelor. Deci, rolul principal în dereglarea recepţiei informaţiei le revine disocierii verigilor complexului receptor.

Un şir de boli sunt cauzate de *absenţa* sau *blocajul receptorilor celulei*. De exemplu, lipsa apo-B şi E – receptorilor în celulele parenchimatoase şi mezenchimale duce la dezvoltarea hiperlipoproteinemiei homozigotice de tipul II, cunoscute şi ca hipercolesterolemie familială esenţială. Transplantarea ficatului cu apo-B, E-receptori intacţi în hiperlipoproteinemia homozigotică scade nivelul de colesterol în sânge până la normă, face să dispară manifestările aterosclerozei şi bolii coronariene. Defectul ereditar al receptorilor pentru fragmentul-Fc al imunoglobulinelor în mezangiocite se presupune a fi cauza nefropatiei membranoase idiopatice.

Blocajul receptorilor celulei este provocat deseori de autoanticorpi. Se dezvoltă una din variantele reacţiilor citotoxice (reacţiile de inactivare şi neutralizare), manifestată prin *boli anticorpice ale receptorilor*. O astfel de boală este miastenia, la dezvoltarea căreia participă anticorpii contra receptorilor acetilcolinici ai plăcilor neuro-musculare,

precum şi diabetul insulinorezistent, la care anticorpii contra receptorilor celulari pentru insulină blochează aceşti receptori, interzicând celulei să răspundă la semnalul insulinic.

Dereglarea permeabilităţii membranei plasmatice şi starea celulei

Există două mecanisme principial diferite de pătrundere a particulelor suspendate în celulă prin plasmolemă: *micropinocitoza* (formarea veziculelor micropinocitare) şi *difuzia*. La acţiunea asupra celulei a factorilor, care dereglează permeabilitatea plasmolemei, poate predomina unul din aceste mecanisme.

Modificările plasmolemei la tulburarea permeabilităţii ei. Manifestări ultrastructurale caracteristice ale permeabilităţii dereglate a membranei plasmatice sunt (A.P.Avţîn, V.A.Şahlamov, 1979): formarea excesivă a veziculelor; creşterea suprafeţei plasmolemei pe contul membranelor veziculelor micropinocitare; formarea prelungirilor citoplasmatice şi invaginărilor plasmolemei; microclasmatoza şi clasmatoza; îngroşarea plasmolemei; formarea microporilor "mari", "breşe" în plasmolemă; "cârpirea" plasmolemei local distruse, formarea structurilor mieliniforme.

Formarea excesivă a veziculelor (endocitoza sporită), reflectă, de regulă, creşterea permeabilităţii citolemei şi generează deficienţa suprafeţei ei ("minus-membrană").

Mărirea suprafeţei plasmolemei pe contul membranelor veziculelor micropinocitare este un semn al tumefierii pronunţate a celulei. Suprafaţa totală a plasmolemei, supuse unei extensiuni maximale, se măreşte ("plus – membrană"). În caz de eşuare a adaptării citolemei la edemul progresiv al celulei ea moare.

Formarea prelungirilor citoplasmatice şi invaginărilor plasmolemei este generată de acţiunea asupra celulei a celor mai diferiţi factori patogeni şi demonstrează activitatea membranei citoplasmatice.

Microclasmacitoza şi clasmacitoza prezintă detaşarea unei părţi de citoplasmă în afară, care apoi se dezintegrează şi deseori se reutilizează în spaţiul intercelular. Fenomenul se datorează formării unor prelungiri citoplasmatice, mărginite de membrană, care ulterior se desprind de la celulă. Microclasmacitoza şi clasmacitoza sunt favorizate de diferiţi factori (antigeni, complexe imune, hipoxia).

Îngroşarea plasmolemei este indusă de diferiţi factori şi poate influenţa permeabilitatea membranică. Una din cauze este micşorarea cantităţii de ioni de calciu în lichidul extracelular, fenomen însoţit de modificarea permeabilităţii membranelor pentru ionii de sodiu şi potasiu şi acumularea de lichid în celulă. Altă cauză poate fi eliminarea fosfolipidelor din membrană sub acţiunea fosfolipazelor.

Formarea microporilor "mari" în membrana citoplasmatică ţine de modificarea difuziei metabolice în celulă. În difuzia metabolică normală (ionii de potasiu şi sodiu, anionii de clor ş.a.), microporii nu depăşesc 0,4 – 0,6nm; la dereglarea difuziei metabolice pot atinge 9 nm. Apariţia microporilor "mari" duce la tumefierea izoosmotică a celulei, extinderea şi apoi ruperea membranelor celulare.

"Breşele" în plasmolemă (ruperi locale ale membranei), dimensiunile cărora pot atinge I μm, rezultă din liza membranei, care poate fi provocată de cei mai diferiţi

agenți. "Breşele" din membrană, indiferent de faptul dacă sunt "penetrante" sau "superficiale", generează tumefierea osmotică a celulei şi moartea ei.

"Cârpirea" plasmolemei local distruse este realizată de membranele veziculelor mici, care se concentrează în locul leziunii.

O modificare particulară a plasmolemei, întâlnită nu numai la afectarea permeabilității ei, este *formarea structurilor mieliniforme* (fig.24). Aceste structuri apar în legătură cu oxidarea peroxidică a lipidelor membranelor, care se intensifică sub acțiunea diferiților agenți. Fosfolipidele eliberate din membranele distruse de oxidarea peroxidică (dezagregarea şi reagregarea membranei) formează structuri mieliniforme complexe. Aceste structuri apar şi la răsucirea prelungirilor citoplasmatice mari.

Modificările celulei la lezarea plasmolemei. Lezarea plasmolemei duce la pierderea de către celulă a aşa-numitului transport activ prin membrană: concentrația intra- şi extracelulară a sodiului şi potasiului se egalează, în celulă pătrund anioni cu masă moleculară mică, apoi şi cationi, creşte presiunea osmotică intracelulară. Dereglarea transportului hidro-electrolitic prin membrană induce *tumefierea şi edemul celulei*, precum şi pătrunderea selectivă în celulă a anumitor produse metabolice (proteine, lipide, glucide, pigmenți) şi acumularea lor după epuizarea sistemelor enzimatice, care metabolizează aceste produse. Aşa iau naştere *distrofiile celulare de geneză infiltrativă.* (distrofia grasă a hepatocitelor în hiperlipidemii; distrofia hialină celulară a nefrocitelor în sindromul nefrotic). În leziunea gravă a plasmolemei şi pătrunderea în celulă a unor substanțe toxice sau biologic active este posibilă distrucția complexelor structurale ale celulei cu eliberarea substanțelor chimice, care le compun (proteine, lipide etc.), şi acumularea lor în celulă. Apar *distrofiile celulare de geneză decompoziționalâ* (distrofia grasă a miocardului în difterie, distrofia hidropică a hepatocitelor în hepatita virotică). Mecanismul infiltrativ al evoluției distrofiei poate fi

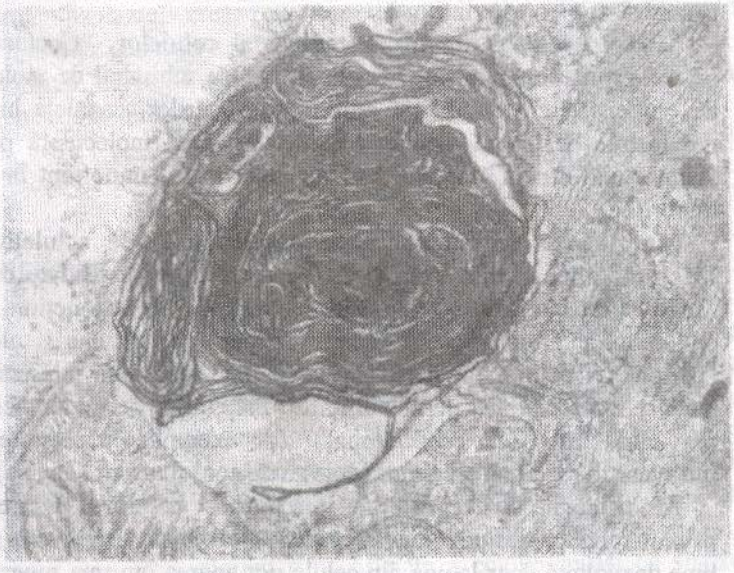


Fig. 24. Structuri pseudomielinice sub membrana plasmatică a fibrei musculare în ischemie. X 22500.

înlocuit cu cel decompoziţional şi invers. Într-un şir de cazuri lezarea plasmolemei facilitează pătrunderea în celulă a substanţelor care pot denatura sinteza unor produse. Astfel apar *distrofiile celulare prin sinteză denaturată* (sinteza hialinului alcoolic de către hepatocite sub acţiunea etanolului).

Leziunile grave ale plasmolemei duc la moartea celulei, la *necroza* ei (vezi *Distrofiile, Necroza*).

PATOLOGIA JONCŢIUNILOR CELULARE

În ţesuturile corpului uman joncţiunile celulare sunt responsabile de 3 funcţii principale: adeziunea intercelulară, "contactele strânse" ale celulelor şi ermetizarea stratului de celule epiteliale.

Adeziunea intercelulară, ca funcţie pur mecanică, era atribuită în trecut desmozomilor. La ora actuală s-a constatat, că în adeziunea intercelulară participă toate tipurile de joncţiuni celulare.

Mediatori ai "contactelor strânse" (sau conjugării) dintre celule se consideră joncţiunile în formă de fantă (nexus), care asigură comunicarea directă între celule, transferarea ionilor şi a moleculelor mici fără pierderea lor în spaţiul extracelular. Aceasta contribuie la reglarea proceselor metabolice în celule şi la diferenţierea lor.

Ermetizarea celulelor stratului epitelial este asigurată de joncţiunile dense, calitatea ei corelând cu numărul joncţiunilor şi filamentelor intramembranice. Joncţiunile dense sunt responsabile de menţinerea gradienţilor osmotic şi electrochimic ai stratului epitelial şi, parţial, de starea structurilor extracelulare, care înconjoară acest strat.

Modificarea adeziunii intercelulare. Gradul adeziunii intercelulare scade în proliferarea tumorală încă în stadiile precoce ale oncogenezei. Numărul şi repartizarea joncţiunilor celulare pe suprafaţa celulelor tumorale pot fi unul din criteriile de caracterizare a creşterii tumorii.

Modificarea "contactului strâns" al celulelor. "Contactul strâns" al celulelor predetermină contactul lor nemijlocit pentru schimbul de molecule informaţionale şi, de obicei, se efectuează cu ajutorul nexusurilor, canalele hidrofile ale cărora sunt permeabile pentru ionii şi moleculele cu masa moleculară până la 1000. Defectele "contactului strâns" al celulelor pot juca un rol important în dezvoltarea şi evoluţia tumorilor.

Modificarea legăturilor intermembranice ale celulelor barierelor tisulare. Joncţiunile dense sunt baza structurală a barierelor tisulare de tipul: sânge – creier, sânge – plămâni, sânge – bilă, sânge – rinichi. Aceste joncţiuni se găsesc, de regulă, în epiteliu. Ele preîntâmpină "schimbul liber" de proteine şi alte macromolecule între "partenerii" celulari ai barierelor. Cea mai frecventă consecinţă a lezării barierelor tisulare este creşterea permeabilităţii joncţiunilor dense ale celulelor (fig.25), ceea ce provoacă "infiltraţia transepitelială" (de exemplu, în creşterea presiunii hidrostatice intravasculare, comă cerebrală, colestază, şoc, sindrom nefrotic).

Modificările structurale ale joncţiunilor celulare. Aceste modificări se referă în primul rând la desmozomi. *Pseudodesmozomii* (desmozomii "imperfecţi") cu placa bine dezvoltată doar la una din celule pot apărea în urma ruperii joncţiunilor defectate, asamblării incomplete a joncţiunii, disocierii celulelor. La baza *desmozomilor asimetrici* cu placă rudimentară la una din celule stau, probabil, aceleaşi mecanisme.

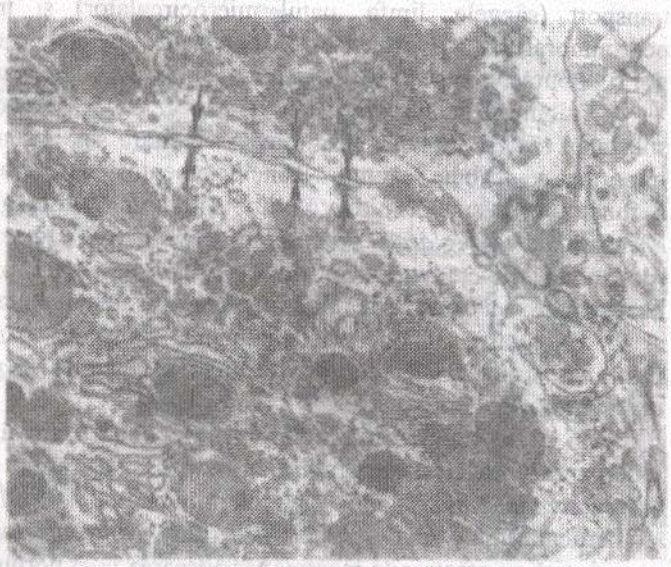


Fig. 25. Desfacerea contactelor desmozomice dintre hepatocite (e arătat prin săgeți) din apropierea canaliculului biliar în ciroză biliară primară. X 23500.

Modificări structurale ale joncțiunilor celulare sunt considerate și dereglările topografiei lor, adică apariția lor pe suprafața celulelor, unde în condiții obișnuite ele nu se întâlnesc.

Modificările structurii desmozomilor, la fel și a altor tipuri de joncțiuni celulare, se întâlnesc în metaplazie, displazie, creșterea tumorală, în țesuturile embrionale (desmozomi asimetrici); au fost găsite în așa boli, ca artrita reumatoidă, psoriazis.

În încheiere vom sublinia, că patologia celulei ca noțiune integrativă este o bază necesară a patologiei generale a omului.

DISTROFIA

ASPECTE GENERALE

Distrofia (de la gr. *dys* – dereglare, tulburare și *trophe* – nutriție) este un proces patologic complex, generat de dereglarea metabolismului tisular (celular), care duce la modificări structurale. De aceea distrofiile sunt considerate o varietate a alterației.

Troficitatea prezintă totalitatea mecanismelor, care determină metabolismul și structura țesutului (celulei), necesare pentru îndeplinirea funcției specializate. Deosebim mecanisme c e l u l a r e ș i e x t r a c e l u l a r e (fig.26, p.49). Mecanismele celulare sunt asigurate de organizarea structurală a celulei și autoreglarea ei, deci troficitatea celulei este preponderent o proprietate a celulei însăși ca sistem complex autoreglabil. Activitatea vitală a celulei este asigurată de "mediul ambiant" și este reglată prin intermediul mecanismelor extracelulare care dispun de sisteme de

transport (sângele, limfa, patul microcirculator) şi integrative (neuroendocrine, neuroumorale) de reglare. Din cele expuse devine clar: cauza nemijlocită a distrofiilor pot fi tulburările mecanismelor celulare şi extracelulare, care asigură troficitatea.

1. Tulburările autoreglării celulei pot fi cauzate de diferiţi factori (hiperfuncţia, substanţe toxice, radiaţia, insuficienţa ereditară sau absenţa fermentului etc.). Un rol important se atribuie leziunilor genelor-receptori, care exercită "inhibarea coordonată" a funcţiilor diverselor ultrastructuri. Tulburarea autoreglării celulei duce la *deficit energetic* şi *dereglarea proceselor fermentative. Fermentopatia sau enzimopatia* (dobândită sau ereditară) constituie veriga patogenică principală şi manifestarea de bază a distrofiei cauzate de tulburarea mecanismelor celulare ale troficităţii.

2. Dereglarea funcţiei sistemelor de transport, care asigură metabolismul şi păstrarea structurii ţesuturilor (celulelor), duce la *hipoxie* – cauza principală a *distrofiilor discirculatorii.*

3. În cazul tulburărilor reglării endocrine a troficităţii (în tireotoxicoză, diabet, hiperparatireoză etc.) survin *distrofii endocrine,* iar în tulburările reglării nervoase (dereglarea inervaţiei, tumori ale creierului etc.) – *distrofii nervoase sau cerebrale.*

Particularităţile patogenezei *distrofiilor intrauterine* constau în legătura lor nemijlocită cu afecţiunile mamei. Mortificarea unei porţiuni a primordiului unui organ sau ţesut poate genera dezvoltarea unui viciu de dezvoltare ireversibil.

Distrofiile implică acumularea în celulă sau în substanţa intercelulară a diferitelor produse metabolice (proteine, lipide, glucide, săruri minerale, apă), caracterizate prin modificări cantitative şi calitative condiţionate de tulburările proceselor fermentative.

Morfogeneza distrofiilor. Dintre mecanismele, care duc la dezvoltarea modificărilor caracteristice pentru distrofii, menţionăm infiltraţia, decompoziţia (faneroza), sinteza denaturată şi transformaţia.

Infiltraţia prezintă pătrunderea excesivă a produselor metabolice din sânge şi limfă în celule sau substanţa intercelulară cu stocarea lor din cauza insuficienţei sistemelor enzimatice, care metabolizează aceste produse. De exemplu, infiltraţia cu proteine macrodisperse a epiteliului tubilor renali proximali în sindromul nefrotic, infiltraţia cu colesterol şi lipoproteide a intimei aortei şi arterelor mari în ateroscleroză.

Decompoziţia (faneroza) este distrucţia ultrastructurilor celulare şi a substanţei intercelulare, care duce la tulburarea metabolismului tisular (celular) şi la stocarea produselor metabolismului dereglat în ţesut (celulă). Drept exemplu poate servi distrofia grasă a cardiomiocitelor în intoxicaţia difterică, intumescenţa fibrinoidă a ţesutului conjunctiv în bolile reumatice.

Sinteza denaturată reprezintă sinteza în celule şi ţesuturi a unor substanţe, neîntâlnite în ele în stare normală. Astfel se prezintă sinteza proteinei anormale a amiloidului în celulă şi a complexelor proteoglucidice ale amiloidului în substanţa intercelulară, sinteza proteinei hialinului alcoolic de către hepatocite, sinteza glicogenului în epiteliul segmentului îngust al nefronului în diabetul zaharat.

Transformaţia constă în formarea produselor unui tip de metabolism din produse iniţiale comune, utilizate la sinteza proteinelor, lipidelor şi glucidelor. De exemplu, transformarea componentelor lipidelor şi glucidelor în proteine, polimerizarea intensă a glucozei în glicogen etc.

Infiltraţia şi decompoziţia, în calitate de mecanisme morfogenetice principale ale distrofiilor, deseori prezintă stadii consecutive ale dezvoltării lor. În unele organe şi

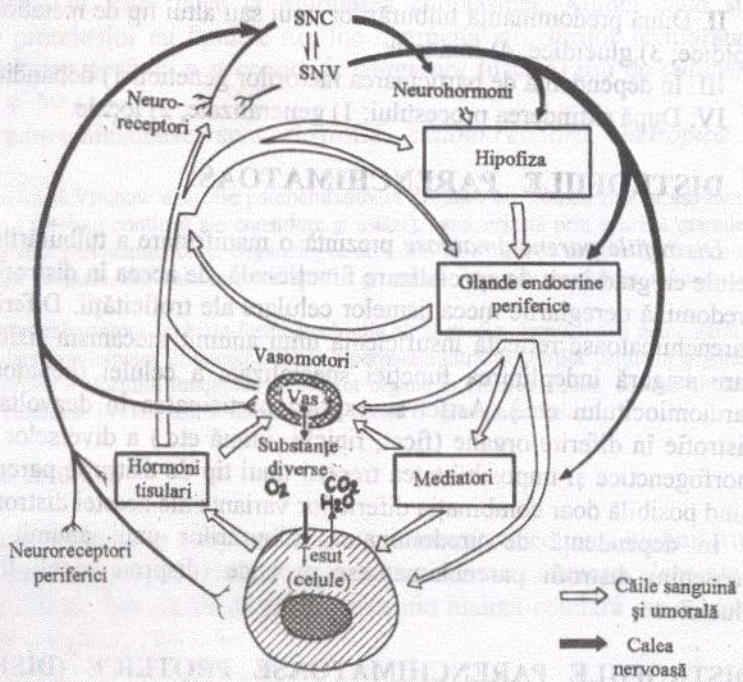


Fig. 26. Mecanismele de reglare a troficității (după M.G.Balş).

țesuturi, grație particularităților structural-funcționale, predomină un anumit mecanism morfogenetic (infiltrația – în epiteliul tubilor renali, decompoziția –în celulele miocardice), ceea ce permite a vorbi despre *ortologia* (de la gr. *orthos* – direct, tipic) distrofiilor.

Specificitatea morfologică a distrofiilor se manifestă neunivoc la diferite niveluri de studiere – ultrastructural, celular, tisular, organic. *Morfologia ultrastructurală a distrofiilor* de obicei n-are nimic specific. Ea reflectă nu numai leziunea organitelor, dar și repararea lor (regenerarea intracelulară). Cu toate acestea, datorită posibilității de evidențiere în organite a unui șir de produse metabolice (lipide, glicogen, feritină) putem deosebi leziuni ultrastructurale caracteristice pentru unele tipuri de distrofii.

Morfologia specifică a distrofiilor se evidențiază, de regulă, la nivel tisular și celular, dar pentru confirmarea legăturii dintre distrofie și tulburările unuia sau altui tip de metabolism sunt necesare metode histochimice. Fără identificarea calitativă a produsului metabolismului dereglat este imposibil de a clasifica distrofia tisulară.

Modificările organului în distrofii (dimensiunile, culoarea, consistența, structura pe secțiune) uneori sunt extrem de pronunțate, în altele lipsesc și doar la examenul microscopic se poate determina specificitatea lor. Într-un șir de cazuri se poate vorbi despre *caracterul sistemic* al modificărilor distrofice (hemosideroza sistemică, amiloidoza mezenchimală sistemică, lipoidoza sistemică).

La baza clasificării distrofiilor stau câteva principii, în dependență de care se evidențiază următoarele distrofii:

I. În dependență de localizarea preponderentă a leziunilor morfologice: în elementele specializate ale parenchimului, în stromă sau vase: 1) parenchimatoase; 2) stromo-vasculare (mezenchimale); 3) mixte.

II. După predominanța tulburărilor unui sau altui tip de metabolism: 1) proteice; 2) lipidice; 3) glucidice; 4) minerale.

III. În dependență de participarea factorilor genetici: 1) dobândite; 2) ereditare.

IV. După extinderea procesului: 1) generalizate; 2) locale.

DISTROFIILE PARENCHIMATOASE

Distrofiile parenchimatoase prezintă o manifestare a tulburărilor de metabolism în celule cu grad înalt de specializare funcțională, de aceea în distrofiile parenchimatoase predomină dereglările mecanismelor celulare ale troficității. Diferite tipuri de distrofii parenchimatoase reflectă insuficiența unui anumit mecanism fiziologic (fermentativ), care asigură îndeplinirea funcției specializate a celulei (hepatocitului, nefrocitului, cardiomiocitului etc.). Astfel se explică participarea în dezvoltarea aceluiași tip de distrofie în diferite organe (ficat, rinichi, inimă etc.) a diverselor mecanisme pato- și morfogenetice și imposibilitatea trecerii unui tip de distrofie parenchimatoasă în altul, fiind posibilă doar combinația diferitelor variante ale acestei distrofii.

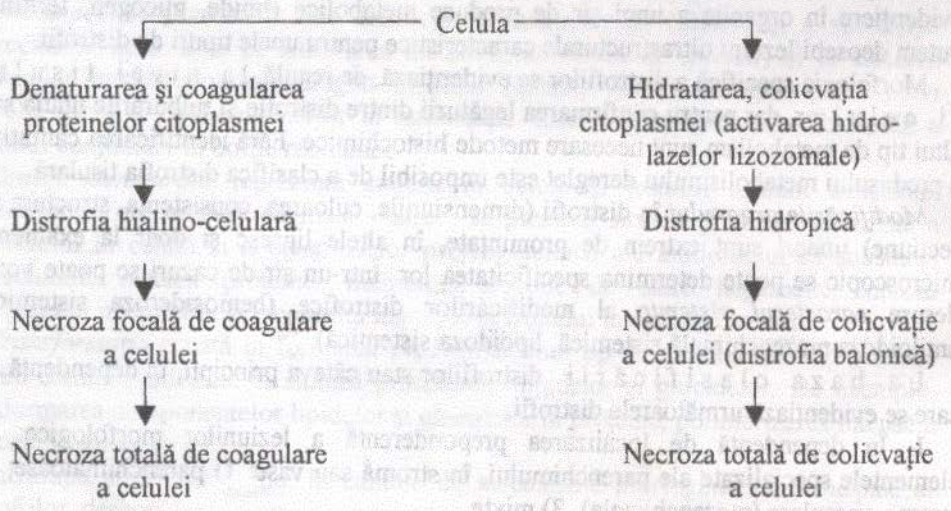
În dependență de predominarea tulburărilor unui anumit tip de metabolism deosebim distrofii parenchimatoase proteice (disproteinoze), lipidice (lipidoze) și glucidice.

DISTROFIILE PARENCHIMATOASE PROTEICE (DISPROTEINOZELE)

Majoritatea proteinelor citoplasmei (simple și complexe) sunt conjugate cu lipidele, formând complexe lipoproteice, componentul de bază al membranelor mitocondriilor, reticulului endoplasmatic, complexului lamelar și a altor structuri. În citoplasmă se conțin și proteine libere, multe din ele cu funcție de fermenți.

Disproteinozele parenchimatoase constau în modificarea proprietăților fizico-chimice și morfologice ale proteinelor celulare, ele fiind supuse denaturării și coagulă-

Schema 1. **Morfogeneza disproteinozelor parenchimatoase**


Celula
Denaturarea și coagularea proteinelor citoplasmei
Distrofia hialino-celulară
Necroza focală de coagulare a celulei
Necroza totală de coagulare a celulei
Hidratarea, colicvația citoplasmei (activarea hidrolazelor lizozomale)
Distrofia hidropică
Necroza focală de colicvație a celulei (distrofia balonică)
Necroza totală de colicvație a celulei

rii sau, invers, colicvației, care duce la hidratarea citoplasmei. Atunci când sunt dereglate legăturile proteinelor cu lipidele are loc distrucția structurilor membranare ale celulei cu dezvoltarea posibilă a *necrozei de coagulare* (uscată) sau de *colicvație* (umedă) (schema I, p. 50).

Disproteinoze parenchimatoase sunt distrofia *hialino-celulară, hidropică* și *cornoasă.*

Încă de pe timpurile lui R. Virchow distrofie parenchimatoasă proteică era considerată și așa-numita *distrofie granulară* (mulți patologi continuă s-o considere și astăzi), caracterizată prin apariția granulelor proteice în celulele organelor parenchimatoase. Organele, ce au astfel de celule, se măresc în dimensiuni, devin flasce și tulburi pe secțiune, din care cauză distrofia granulară mai este numită și *intumescență tulbure* (opacă).

Însă examenul electronomicroscopic și histo-fermentochimic al "distrofiei granulare" a demonstrat, că la baza ei nu stă acumularea proteinelor în citoplasmă, ci hiperplazia ultrastructurilor celulelor organelor parenchimatoase ca expresie a efortului funcțional al acestor organe la diferite acțiuni; anume ultrastructurile hiperplaziate ale celulei se evidențiază la microscopia optică ca granule proteice.

Distrofia hialino-celulară

În *distrofia hialino-celulară* în citoplasmă apar picături proteice mari hialiniforme, care se contopesc, umplând corpul celulei; concomitent are loc distrucția elementelor ultra-structurale ale celulei. Într-un șir de cazuri distrofia hialină-celulară se soldează cu *necroza focală de coagulare a celulei.*

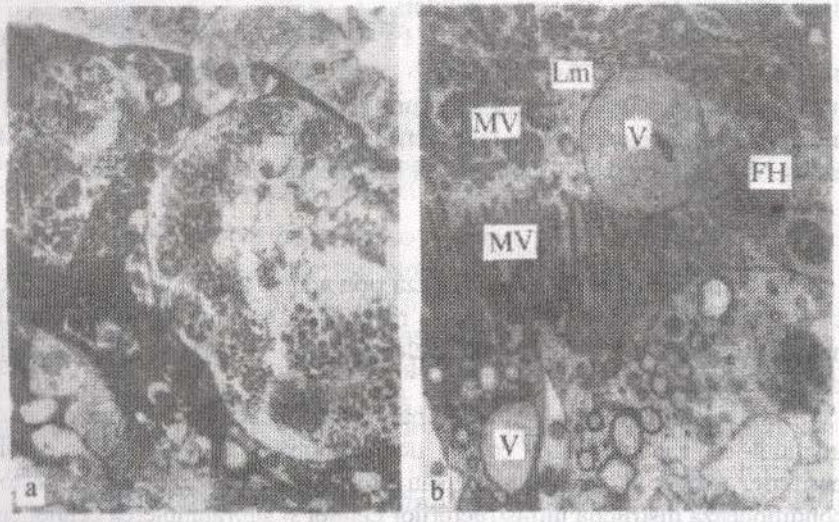


Fig. 27. Distrofie hialino-celulară a epiteliului tubilor renali.

a – picături proteice mari în citoplasma celulei (imagine microscopică); b – citoplasma celulei conține multe formațiuni proteice (hialinice) ovale (FH) și vacuole (V); se observă descuamarea microvilozităților (MV) marginii "în perie" și ieșirea în lumenul (Lm) tubului a vacuolelor și a formațiunilor proteice. Microfotoelectronogramă. X 18000.

Acest tip de disproteinoză se întâlneşte în rinichi, mai rar în ficat şi foarte rar în miocard.

În **rinichi** la examen microscopic picăturile hialine se observă în nefrocite, paralel înregistrându-se distrucţia mitocondriilor, reticulului endoplasmatic, marginii "în perie" (fig. 27, p. 51). La baza distrofiei hialine a nefrocitelor stă insuficienţa aparatului vacuolar–lizozomal al epiteliului tubilor proximali, care în normă reabsoarbe proteinele. De aceea acest tip de distrofie a nefrocitelor se întâlneşte frecvent în sindromul nefrotic care constituie o manifestare a mai multor afecţiuni renale ce ţin de dereglarea primară a filtrului glomerular (glomerulonefrita, amiloidoza rinichilor, nefropatia paraproteinemică ş.a.).

Aspectul exterior al rinichilor în această distrofie nu are trăsături caracteristice, fiind determinat, în primul rând, de particularităţile bolii principale (glomerulonefrită, amiloidoză).

În **ficat** examenul microscopic pune în evidenţă în hepatocite corpusculi hialiniformi (corpusculii Mallory), constituiţi din fibrilele unei proteine speciale – hialinul alcoolic (vezi fig.22). Apariţia acestei proteine şi a corpusculilor Mallory este o manifestare a denaturării funcţiei de sinteză a proteinelor de către hepatocite, întâlnită permanent în ciroza alcoolică şi relativ rar în ciroza biliară primară şi infantilă indiană, distrofia hepato-cerebrală (boala Wilson-Konovalov).

Aspectul exterior al ficatului este determinat de afecţiunile însoţite de distrofie hialină.

Evoluţia distrofiei hialine celulare este nefavorabilă, ea fiind un proces ireversibil, care duce la necroza celulei.

Importanţa funcţională a acestei distrofii este foarte mare. Distrofia hialină a epiteliului tubilor renali condiţionează apariţia în urină a proteinei (proteinuria) şi a cilindrilor (cilindruria), pierderea proteinelor plasmei (hipoproteinemia), dereglarea echilibrului electrolitic. Distrofia hialină a hepatocitelor deseori este substratul morfologic al tulburării mai multor funcţii ale ficatului.

Distrofia hidropică

Distrofia hidropică se caracterizează prin apariţia în celule a unor vacuole umplute cu lichid citoplasmatic. Se întâlneşte mai des în epiteliul pielii şi al tubilor renali, în hepatocite, fibrele musculare, celulele hepatice şi nervoase, precum şi în celulele corticosuprarenalelor.

Imagine microscopică: celulele parenchimatoase au volum mărit, citoplasma este umplută cu vacuole, care conţin lichid transparent. Nucleul se deplasează spre periferie, uneori se vacuolizează sau se ratatinează. Progresarea acestor modificări condiţionează distrucţia ultrastructurilor celulei şi supraumplerea celulei cu apă. Celula se transformă în nişte baloane umplute cu lichid sau într-o vacuolă enormă în care pluteşte nucleul bulos (vezicular). Astfel de modificări ale celulei, care în esenţă sunt o manifestare a *necrozei focale de colicvaţie,* se numesc *distrofie balonică.*

Aspectul exterior al organelor şi ţesuturilor în distrofia hidropică se modifică puţin; ea se depistează doar la examenul microscopic.

Mecanismul evoluţiei distrofiei hidropice este complex şi reflectă tulburările metabolismului hidro-electrolitic şi proteic, care provoacă dereglarea presiunii coloidoosmotice în celulă. O manifestare importantă a distrofiei hidropice este modificarea permeabilităţii membranei celulei, însoţită de distrucţia ei, ceea ce duce la acidularea citoplasmei, activarea fermenţilor hidrolitici lizozomali, care cauzează ruperea legăturilor intramoleculare cu adiţionarea apei.

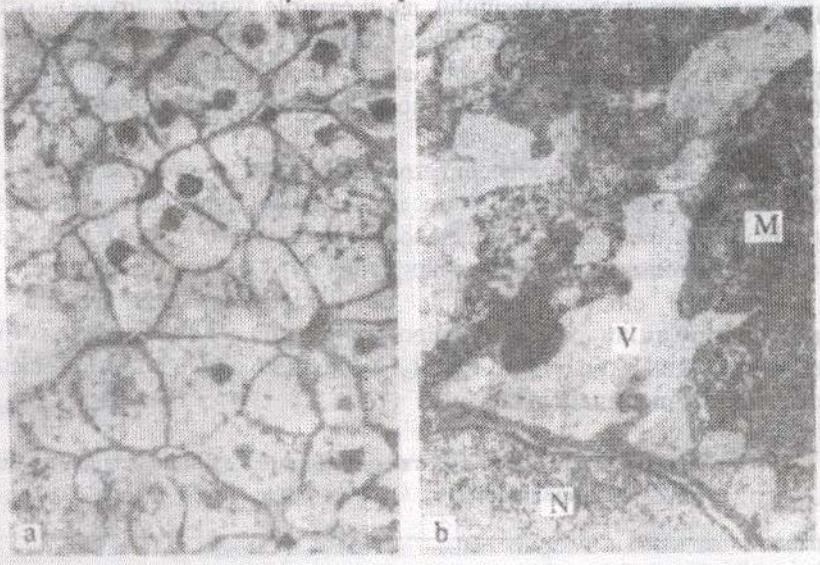


Fig. 28. Distrofie hidropică a ficatului (biopsie).

a – imagine microscopică; vacuolizarea hepatocitelor; b – microfotoelectronogramă; dilatarea tubilor reticulului endoplasmatic şi formarea vacuolelor (V), umplute cu un conţinut floconos. Membranele ce delimitează vacuolele sunt lipsite aproape complet de ribozomi. Vacuolele comprimă mitocondriile (M) amplasate printre ele, o parte din care sunt supuse distrucţiei; N – nucleul hepatocitului. X 18000.

Cauzele distrofiei hidropice diferă de la organ la organ. În r i n i c h i ea este provocată de lezarea filtrului glomerular (în glomerulonefrită, amiloidoză, diabet zaharat), ce generează hiperfiltraţie şi insuficienţa sistemului fermentativ al labirintului bazal al nefrocitelor, care în condiţii normale asigură reabsorbţia apei; de aceea distrofia hidropică a nefrocitelor este deosebit de caracteristică pentru sindromul nefrotic. Î n f i c a t distrofia hidropică apare în hepatita virotică şi toxică (fig.28), fiind deseori cauza insuficienţei hepatice. În e p i d e r m distrofia hidropică poate fi provocată de infecţii (variolă), edemul pielii de geneză diferită. Vacuolizarea citoplasmei poate fi o manifestare a *activităţii fiziologice a celulei,* remarcată, de exemplu, în ganglionii sistemului nervos central şi periferic.

Evoluţia distrofiei hidropice, este de regulă, nefavorabilă, soldându-se cu necroza focală sau totală a celulei. De aceea f u n c ţ i a organelor şi ţesuturilor în distrofia hidropică este afectată grav.

Distrofia cornoasă

Distrofia cornoasă sau *cheratinizarea patologică* se caracterizează prin formarea excesivă de substanţă cornoasă în epiteliul cornificat (hipercheratoză, ihtioză) sau

apariţia substanţei cornoase acolo, unde în normă ea lipseşte (cheratinizarea patologică a membranelor mucoase sau *leucoplazia;* formarea "perlelor carcinomatoase" în cancerul pavimentos). Procesul poate fi local sau difuz.

Cauzele distrofiei cornoase sunt diverse: dereglarea dezvoltării pielii, inflamaţia cronică, infecţiile virale, avitaminozele etc.

Evoluţia poate fi ambiguă: înlăturarea factorului declanşator în debutul procesului poate asigura restabilirea ţesutului, iar în cazurile avansate survine moartea celulelor.

Importanţa distrofiei cornoase depinde de gradul de extindere şi durata procesului. Focarele locale persistente de cornificare patologică a mucoaselor (leucoplazia), pot fi sursa unei tumori canceroase. Ihtioza înnăscută de grad înalt, de obicei, este incompatibilă cu viaţa.

Din disproteinozele parenchimatoase fac parte şi un şir de distrofii, ce au la bază tulburări ale metabolismului intracelular al unor aminoacizi din cauza insuficienţei ereditare a fermenţilor care îi metabolizează (f e r m e n t o p a t i e e r e d i t a r ă). Aceste distrofii fac parte din aşa-numitele b o l i d e a c u m u l a r e.

Cele mai elocvente exemple de distrofii ereditare, ce ţin de dereglarea metabolismului intracelular al aminoacizilor, sunt c i s t i n o z a, t i r o z i n o z a, o l i g o f r e n i a f e n i l p i r u v i c ă (f e n i l c e t o n u r i a). Caracteristica acestor distrofii este prezentată în tabelul 1.

T a b e l u l 1. **Distrofiile ereditare condiţionate de tulburarea metabolismului aminoacizilor**

Denumirea distrofiei	Fermentul deficitar	Localizarea acumulărilor de aminoacid
Cistinoză	Este necunoscut	Ficat, rinichi, splină, ochi, măduva osoasă, ganglionii limfatici, piele
Tirozinoză	Tirozinaminotransferaza sau oxidaza acidului para-oxifenilpiruvic	Ficat, rinichi, oase
Oligofrenie fenilpiruvică	Fenilalanina – 4 – hidroxilaza	Sistemul nervos, muşchi, piele, sânge, urină

DISTROFIILE PARENCHIMATOASE LIPIDICE (LIPIDOZELE)

Citoplasma celulelor conţine în special lipide, care formează cu proteinele complexe lipoproteice labile – *lipoproteidele.* Aceste complexe constituie baza

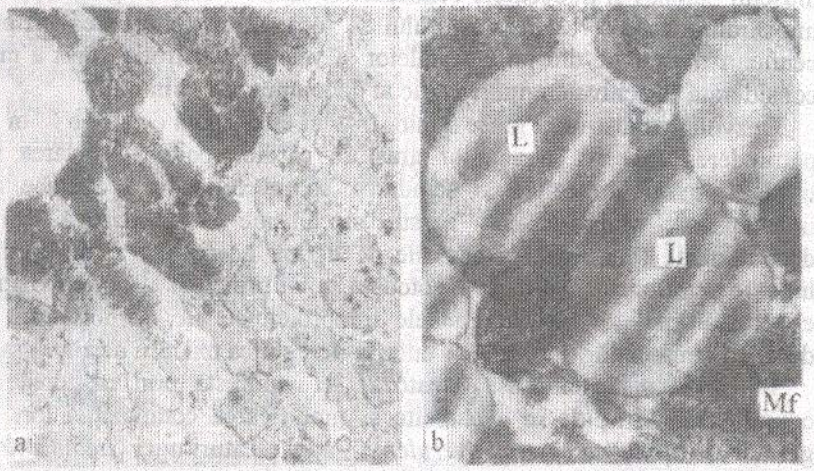


Fig. 29. Distrofie grasă a ficatului.
a – picături de lipide (pe desen de culoare neagră) în citoplasma fibrelor musculare (imagine microscopică); b – incluziuni de lipide (L), care au o striație caracteristică; Mf – miofibrile. Microfotoelectronogramă. X 21000.

membranelor celulei şi parte componentă a ultrastructurilor celulare. În citoplasmă se întâlnesc şi *grăsimi neutre*, care reprezintă esteri ai glicerinei şi acizilor graşi.

Pentru depistarea grăsimilor se folosesc preparate din țesuturi congelate nefixate sau fixate în formalină. Grăsimile se pun în evidență histochimic cu ajutorul unui şir de metode: Sudan III şi Scharlach le colorează în roşu, Sudan IV şi acidul osmic – în negru, albastrul de Nil colorează acizii graşi în albastru închis, iar grăsimile neutre – în roşu.

Cu ajutorul microscopului polarizant se pot diferenția lipidele izotrope de cele anizotrope, ultimele având o refracție dublă specifică.

Tulburările metabolismului lipidelor citoplasmatice se pot manifesta prin creşterea conținutului lor în celulele, unde se întâlnesc în normă, prin apariția lipidelor acolo, unde ele, de obicei, nu se întâlnesc, şi prin formarea lipidelor cu o compoziție chimică neobişnuită. În celule se acumulează de obicei grăsimi neutre.

Distrofia parenchimatoasă lipidică se întâlneşte cel mai des în aceleaşi organe ca şi distrofiile proteice – miocard, ficat, rinichi.

În **miocard** distrofia lipidică (grasă) se caracterizează prin apariția în celulele musculare a unor picături foarte mici de grăsimi (*steatoză pulverulentă).* Pe măsura progresării transformărilor aceste picături umplu complet citoplasma (*steatoza în picături mici*) (fig.29), majoritatea mitocondriilor se descompun, striația transversală a fibrelor dispare. Procesul are un caracter focal şi se observă în grupurile de celule musculare localizate de-a lungul porțiunilor venoase ale capilarelor şi venelor mici.

Aspectul exterior al inimii depinde de gradul distrofiei grase. Dacă procesul este neexprimat, el poate fi evidențiat doar la microscopic cu utilizarea coloranților speciali pentru lipide; dacă procesul este pronunțat, inima are volum mărit, compartimente destinse, consistență flască, pe secțiune miocardul este tulbure, galben-lutos. Din partea endocardului se observă o striație albă-gălbuie, mai exprimată în

muşchii papilari şi trabeculele ventriculelor inimii ("inimă tigrată"). Această striaţie a miocardului se datorează caracterului de focar al distrofiei, afectării preponderente a celulelor musculare din jurul venulelor şi venelor. Distrofia grasă a miocardului este considerată ca echivalent morfologic al decompensării inimii.

Dezvoltarea distrofiei grase a miocardului este legată de trei mecanisme: pătrunderea excesivă a acizilor graşi în cardiomiocite, dereglarea metabolismului lipidelor în aceste celule şi scindarea complexelor lipoproteidice ale structurilor intracelulare. Mai frecvent, aceste mecanisme se realizează prin infiltraţie şi decompoziţie (faneroză) în cazurile de deficit energetic al miocardului, cauzat de hipoxie şi intoxicaţie (difterie). Totodată, rolul principal al decompoziţiei constă nu în eliberarea lipidelor din complexele lipoproteidice ale membranelor celulare, ci în distrucţia mitocondriilor, ceea ce duce la dereglarea oxidării acizilor graşi în celulă.

În **ficat** distrofia grasă (steatoza) se manifestă prin creşterea considerabilă a conţinutului de lipide în hepatocite şi modificarea compoziţiei lor. Apar mai întâi granule de lipide (*steatoză pulverulentă*), apoi picături mici (*steatoză în picături mici*), care ulterior confluează în picături mari (*steatoză în picături mari*) sau într-o vacuolă lipidică, care umple toată citoplasma şi împinge nucleul spre periferie. Hepatocitele astfel modificate amintesc celulele grase (adipocitele). Depozitarea lipidelor în ficat începe de obicei la periferia lobulilor, mai rar – în centru; în distrofia pronunţată steatoza celulelor ficatului poartă un caracter difuz.

Aspectul exterior al ficatului este destul de caracteristic: el este mărit, flasc, culoarea de la galben-deschisă până la galben-brună. La incizia ficatului pe lama cuţitului şi pe suprafaţa secţiunii se observă depuneri de grăsimi.

Dintre mecanismele dezvoltării distrofiei grase a ficatului se disting: pătrunderea excesivă a acizilor graşi în hepatocite sau sinteza lor exagerată de către aceste celule; acţiunea substanţelor toxice, care blochează oxidarea acizilor graşi şi sinteza lipoproteidelor în hepatocite; pătrunderea insuficientă în hepatocite a aminoacizilor necesari pentru sinteza fosfolipidelor şi a lipoproteidelor. Deci distrofia grasă a ficatului se dezvoltă în lipoproteinemie (alcoolism, diabet zaharat, obezitate, tulburări hormonale), intoxicaţii hepatotrope (etanol, fosfor, cloroform ş.a.), dereglări de nutriţie (deficit de proteine în alimentaţie – distrofia grasă alipotropă a ficatului, avitaminoze, afecţiuni ale sistemului digestiv).

În **rinichii** afectaţi de distrofie grasă lipidele apar în epiteliul tubilor proximali şi distali. Se depun de obicei grăsimi neutre, fosfolipide sau colesterol, care se depistează nu numai în epiteliul tubilor, dar şi în stromă.

Prezenţa grăsimilor neutre în epiteliul segmentului subţire şi în tubii colectori constituie un fenomen fiziologic.

Aspectul exterior al rinichilor: sunt măriţi, de consistenţă flască (la asocierea cu amiloidoză sunt duri), substanţa corticală turgescentă, cenuşie cu puncte galbene vizibile la suprafaţă şi pe secţiune.

Mecanismul dezvoltării distrofiei grase a rinichilor este legat de infiltraţia epiteliului tubilor renali cu grăsimi în lipemie şi hipercolesterolemie (sindromul nefrotic), care duce la moartea nefrocitelor.

Cauzele distrofiei grase sunt variate. Cel mai frecvent ea este cauzată de insuficienţa de oxigen (hipoxia tisulară), de aceea distrofia grasă se întâlneşte mai des în bolile sistemului cardiovascular, boli pulmonare cronice, anemii, alcoolism cronic

etc. În condiții de hipoxie suferă, în primul rând, porțiunile organului aflate în stare de efort funcțional. O altă cauză sunt infecțiile (difteria, tuberculoza, sepsisul) și intoxicațiile (fosfor, arseniu, cloroform), care duc la tulburări de metabolism (disproteinoză, hipoproteinemie, hipercolesterolemie), avitaminozele și alimentația unilaterală (cu conținut insuficient de proteine), însoțită de deficit de fermenți și factori lipotropi, necesari pentru metabolism lipidic normal în celule.

Evoluția distrofiei grase depinde de gradul ei. Dacă ea nu afectează considerabil structurile celulare, atunci, de regulă, este reversibilă. Tulburarea pronunțată a metabolismului lipidelor celulare în majoritatea cazurilor se soldează cu moartea celulei, funcția organelor fiind dereglată, iar în unele cazuri – abolită.

Lipidozele ereditare constituie așa-numitul grup de *lipidoze sistemice*, cauzate de deficitul ereditar al fermenților, care participă la metabolismul anumitor lipide. Lipidozele sistemice fac parte din *fermentopatiile ereditare (boli de acumulare)*, deoarece deficitul fermentului determină stocarea substratului, adică a lipidelor, în celule.

În dependență de tipul lipidelor acumulate în celule se disting: *cerebrozid-lipidoza* sau *glucozidceramidlipidoza* (boala Gaucher), *sfingomielinlipidoza* (boala Niemann-Pick), *gangliozidlipidoza* (boala Tay-Sachs sau idioția amaurotică), *gangliozidoza generalizată* (boala Norman-Landing) ș.a. Cel mai des lipidele se acumulează în ficat, splină, măduva osoasă, sistemul nervos central (SNC), plexurile nervoase. Paralel apar celule caracteristice pentru lipidoza respectivă (celulele Gaucher, celulele Pick), care au importanță de diagnostic la examinarea bioptatelor (tabelul 2).

Tabelul 2. **Lipidozele sistemice (fermentopatiile ereditare, bolile de acumulare, bolile lizozomale)**

Denumirea lipidozei sistemice	Deficitul fermentului	Localizarea acumulărilor de lipide	Criteriul de diagnostic la biopsie
Boala Gaucher – cerebrozidlipidoza sau glucozidceramidlipidoza	Glucocerebrozidaza	Ficat, splină, măduva osoasă, SNC (la copii)	Celulele Gaucher
Boala Niemann – Pick – sfingomielinlipidoza	Sfingomielinaza	Ficat, splină, măduva osoasă, SNC	Celulele Pick
Idioția amaurotică sau boala Tay–Sachs – gangliozidlipidoza	Hexozaminidaza	SNC, retina oculară plexuri nervoase, splină, ficat	Modificări ale plexului Meissner (rectobiopsia)
Boala Norman – Landing – gangliozidoza generalizată	β – galactozidaza	SNC, plexuri nervoase, ficat, splină, măduva osoasă, rinichi ș.a.	Lipsește

Mulţi fermenţi, deficitul cărora determină dezvoltarea lipidozelor sistemice, se raportă, după cum se vede din tabelul 2, la fermenţii lizozomali. Datorită acestui fapt un şir de lipidoze sunt considerate "boli lizozomale".

DISTROFIILE PARENCHIMATOASE GLUCIDICE

Glucidele, care se conţin în celule şi ţesuturi şi pot fi identificate histochimic, se subîmpart în *polizaharide*, dintre care în ţesuturile animale se depistează doar glicogenul, *glicozaminoglicanii* (mucopolizaharidele) şi *glicoproteidele*. Glicozaminoglicanii pot fi neutri, conjugaţi cu proteinele, şi acizi din care fac parte acidul hialuronic, acidul condroitinsulfuric şi heparina. Glicozaminoglicanii acizi în calitate de biopolimeri pot forma legături slabe cu un şir de metaboliţi, asigurând transportul lor. Principalii reprezentanţi ai glicoproteidelor sunt mucinele şi mucoidele. Mucinele constituie baza mucusului, produs de epiteliul mucoaselor şi de glande, iar mucoidele intră în componenţa multor ţesuturi.

Polizaharidele, glicozaminglicanii şi glicoproteidele se pun în evidenţă cu reacţia PAS sau reacţia Hotchkiss Mac-Manus. Esenţa reacţiei constă în aceea, că aldehidele formate după oxidarea acidului iodic (în reacţia PAS cu periodat) dau o coloraţie roşie cu fucsina Schiff. Pentru identificarea glicogenului reacţia PAS este completată cu control fermentativ – prelucrarea pieselor cu amilază. Glicogenul se colorează cu carmina Best în roşu. Glicozaminoglicanii şi glicoproteidele se evidenţiază cu ajutorul unui şir de metode, dintre care cel mai frecvent se foloseşte coloraţia cu albastru de toluidină şi albastru de metilen. Aceste coloraţii asigură posibilitatea de a identifica substanţele cromotrope, care dau reacţia de metacromazie. Tratarea pieselor tisulare cu hialuronidaze (bacterială sau testiculară) şi coloraţia ulterioară cu aceiaşi coloranţi permite de a diferenţia diferiţi glicozaminoglicani.

Distrofia parenchimatoasă glucidică poate fi cauzată de dereglarea metabolismului glicogenului sau glicoproteidelor.

Distrofiile glucidice condiţionate de dereglarea metabolismului glicogenului

Depozitele principale de glicogen se găsesc în ficat şi muşchii scheletali. Glicogenul ficatului şi al muşchilor se consumă în dependenţă de necesităţile organismului (*glicogenul labil*). Glicogenul celulelor nervoase, sistemului de conducere al inimii, aortei, endoteliului, tegumentelor epiteliale, mucoasei uterine, ţesutului conjunctiv, ţesuturilor embrionale, cartilajului, leucocitelor este un component necesar al celulelor şi conţinutul lui nu suferă schimbări vizibile (*glicogenul stabil*). Divizarea glicogenului în labil şi stabil este convenţională.

Metabolismul glucidelor se reglează pe cale neuroendocrină, rolul principal revenindu-i regiunii hipotalamice, hipofizei (hormonii ACTH, tireotrop, somatotrop), celulelor-beta (celulelor β) ale glandei pancreatice (insulina), suprarenalelor (hormonii glucocorticoizi, adrenalina) şi glandei tiroide.

Dereglările conţinutului de glicogen constau în diminuarea sau creşterea lui în ţesuturi şi apariţia acolo, unde în normă nu se depistează. Aceste

dereglări se manifestă mai evident în diabetul zaharat şi distrofiile glucidice ereditare – glicogenozele.

În *diabetul zaharat*, provocat de patologia celulelor – beta ale insulelor pancreatice are loc utilizarea insuficientă a glucozei de ţesuturi, creşterea nivelului ei în sânge (hiperglicemia) şi eliminarea cu urina (glicozurie). Rezervele tisulare de glicogen scad considerabil în primul rând în ficat, unde se dereglează sinteza de glicogen, ceea ce duce la infiltraţia lui cu grăsimi – se instalează distrofia grasă a ficatului; concomitent în nucleele hepatocitelor apar incluziuni de glicogen, ele devenind clare ("găurite", "deşarte").

Glicozuria induce modificări specifice ale rinichilor în diabet, exprimate prin *infiltraţia glicogenică a epiteliului tubilor*, în principal a segmentelor îngust şi distal. Epiteliul devine înalt, cu citoplasma transparentă spumoasă; granulele de glicogen se observă şi în lumenul tubilor. Aceste modificări reflectă gradul de sinteză a glicogenului (polimerizarea glucozei) în epiteliul tubular la rezorbţia ultrafiltratului plasmei bogat în glucoză.

În diabet suferă nu numai tubii renali, dar şi glomerulii, ansele lor capilare, membrana bazală a cărora devine mult mai permeabilă pentru zahărul şi proteinele plasmei. Se dezvoltă una din manifestările microangiopatiei diabetice – *glomeruloscleroza intercapilară (diabetică)*.

Distrofiile glucidice ereditare, condiţionate de tulburările metabolismului glicogenului, se numesc *glicogenoze*. Întrucât glicogenozele sunt determinate de absenţa sau insuficienţa fermentului, care participă la scindarea glicogenului depozitat, ele sunt considerate *fermentopatii ereditare* sau *boli de acumulare*. La ora actuală sunt studiate 6 tipuri de glicogenoze, cauzate de insuficienţa ereditară a 6 fermenţi diferiţi şi anume bolile Gierke (tipul I), Pompe (tipul II), Mac-Ardle (tipul V), şi Hers (tipul VI), în care structura glicogenului acumulat în ţesuturi este normală şi bolile Forbes – Cori (tipul III) şi Andersen (tipul IV) în care structura glicogenului este grav alterată (tabelul 3).

Diagnosticul morfologic al tipului de glicogenoză este posibil la biopsie şi cu ajutorul metodelor histoenzimatice.

Tabelul 3. **Glicogenoze (fermentopatii ereditare, boli de acumulare)**

Denumirea bolii	Deficitul fermentului	Localizarea acumulărilor de glicogen
Fără modificarea structurii glicogenului		
Gierke (tipul I)	Glucozo – 6 – fosfataza	Ficat, rinichi
Pompe (tipul II)	α– glucozidaza acidă	Muşchi netezi şi scheletali, miocard
Mac-Ardle (tipul V)	Sistemul de fosforilaze musculare	Muşchi scheletali
Hers (tipul VI)	Fosforilaza hepatică	Ficat
Cu modificarea structurii glicogenului		
Forbes – Cori (tipul III)	Amilo – 1,6 – glucozidaza	Ficat, muşchi, inimă
Andersen (tipul IV)	Amilo – (1,4 – 1,6) – transglucozidaza	Ficat, splină, ganglioni limfatici

Distrofiile glucidice condiţionate de dereglările metabolismului glicoproteidelor

La dereglarea metabolismului glicoproteidelor în celule sau în substanţa intercelulară are loc acumularea mucinelor şi a mucoidelor, numite şi substanţe mucoase sau mucoide. În legătură cu aceasta la tulburarea metabolismului glicoproteidelor survine *distrofia mucoasă.*

Examenul microscopic evidenţiază nu numai formarea excesivă de mucus, dar şi modificarea proprietăţilor lui fizico-chimice. Multe celule secretoare mor şi se descuamează, canalele excretoare ale glandelor se obturează cu mucus, ceea ce duce la formarea chisturilor, deseori se asociază inflamaţia. Mucusul poate obtura lumenul bronhiilor, generând atelectazii şi focare de pneumonie.

Uneori în structurile glandulare se acumulează nu mucus veritabil, ci substanţe mucoide (pseudomucine), ce se pot condensa, căpătând caracter de coloid. Deci are loc o *distrofie coloidă,* observată, de exemplu, în guşa coloidă.

Cauzele distrofiei mucoase sunt variate, cele mai frecvente fiind inflamaţiile mucoaselor din cauza acţiunii excitanţilor patogeni (vezi *Inflamaţia catarală*).

Distrofia mucoasă stă la baza unei boli ereditare sistemice, numită *mucoviscidoză,* caracterizată prin modificarea calităţii mucusului secretat de epiteliul glandelor mucoase: mucusul devine dens şi vâscos, se elimină cu greu, ceea ce favorizează dezvoltarea chisturilor prin retenţie şi a sclerozei (f i b r o z ă c h i s t i c ă). Se afectează aparatul exocrin al pancreasului, glandele arborelui bronşic, tractului digestiv şi urinar, căilor biliare, glandele sudoripare şi lacrimale (mai detaliat vezi *Patologia perinatală*).

Consecinţele depind în mare măsură de gradul şi durata hipermucogenezei. În unele cazuri regenerarea epiteliului duce la restabilirea completă a mucoaselor, în altele – mucoasele se atrofiază şi se supun sclerozei, ceea ce, desigur, periclitează funcţia organului.

DISTROFIILE STROMO-VASCULARE

Distrofiile stromo-vasculare (mezenchimale) se dezvoltă în urma tulburărilor metabolice în ţesutul conjunctiv şi se evidenţiază în stroma organelor şi pereţii vaselor. Ele se dezvoltă pe teritoriul *histionului* – segment al patului microcirculator înconjurat de elementele ţesutului conjunctiv (substanţa fundamentală, structuri fibrilare, celule) şi fibre nervoase. Astfel devine clar rolul dominant în dezvoltarea distrofiilor stromo-vasculare a tulburărilor sistemelor de transport ale troficităţii, identitatea morfogenezei, posibilitatea asocierii diferitelor tipuri de distrofie şi a trecerii unui tip de distrofie în altul.

La tulburarea metabolismului în ţesutul conjunctiv, mai ales în substanţa intercelulară, se acumulează produsele metabolice care pot fi aduse cu sângele şi limfa, pot fi produsul sintezei denaturate sau al dezorganizării substanţei fundamentale şi a fibrelor ţesutului conjunctiv.

În dependenţă de tipul de metabolism dereglat distrofiile mezenchimale se împart în distrofii proteice (disproteinoze), lipidice (lipidoze) şi glucidice.

DISTROFIILE STROMO-VASCULARE PROTEICE (DISPROTEINOZELE)

Cea mai importantă proteină a ţesutului conjunctiv este c o l a g e n u l, macromoleculele căruia stau la baza fibrelor colagenice şi reticulare. Colagenul este componentul obligatoriu al membranelor bazale (endoteliului, epiteliului) şi al fibrelor elastice, care mai conţin şi elastină. Colagenul este sintetizat de celulele ţesutului conjunctiv, rolul principal revenindu-le *fibroblaştilor*. Aceste celule mai sintetizează *glicozaminoglicanii* substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv, care mai conţine proteine şi polizaharide din plasma sângelui.

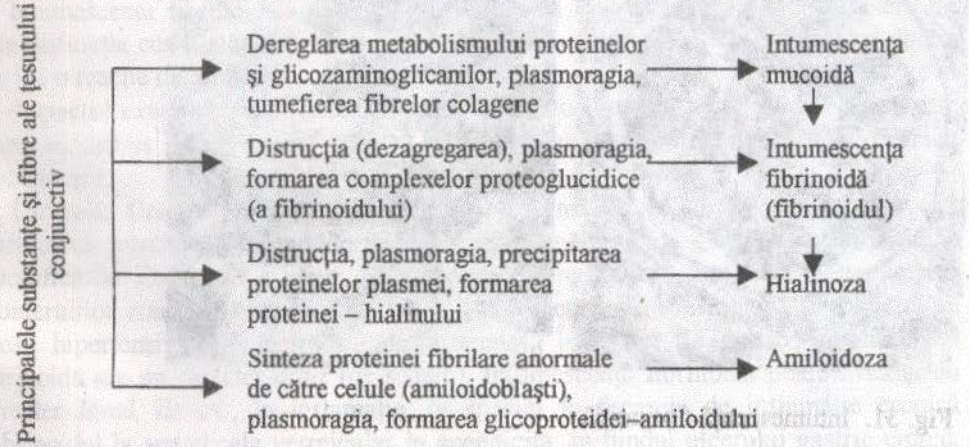
Fibrele ţesutului conjunctiv au o ultrastructură specifică şi pot fi identificate prin metode histologice: fibrele de colagen – prin coloraţie cu picrofucsină (după Van Gieson), fibrele elastice – prin coloraţie cu fucselină sau orseină, fibrele reticulare – prin impregnare cu săruri de argint (fibrele reticulare sunt argirofile).

Ţesutul conjunctiv, în afară de celule proprii, care sintetizează colagen şi glicozaminoglicani (fibroblastul, celula reticulară), precum şi un şir de substanţe biologic active (labrocitul sau mastocitul), conţine şi celule de origine hematogenă, care efectuează fagocitoza (leucocitele polimorfonucleare, histiocitele, macrofagii) şi reacţiile imune (plasmoblaştii şi plasmocitele, limfocitele, macrofagii).

Disproteinoze stromo-vasculare sunt *intumescenţa mucoidă, intumescenţa fibrinoidă* (fibrinoidul), *hialinoza şi amiloidoza.*

Intumescenţa mucoidă, intumescenţa fibrinoidă şi hialinoza sunt stadii consecutive ale *dezorganizării ţesutului conjunctiv;* la baza acestui proces stă acumularea produselor plasmei sanguine în substanţa fundamentală datorită creşterii permeabilităţii

Schema II **Morfogeneza disproteinozelor stromo-vasculare**


Principalele substanţe şi fibre ale ţesutului conjunctiv
Dereglarea metabolismului proteinelor şi glicozaminoglicanilor, plasmoragia, tumefierea fibrelor colagene
Intumescenţa mucoidă
Distrucţia (dezagregarea), plasmoragia, formarea complexelor proteoglucidice (a fibrinoidului)
Intumescenţa fibrinoidă (fibrinoidul)
Distrucţia, plasmoragia, precipitarea proteinelor plasmei, formarea proteinei – hialinului
Hialinoza
Sinteza proteinei fibrilare anormale de către celule (amiloidoblaşti), plasmoragia, formarea glicoproteidei–amiloidului
Amiloidoza

vaso-tisulare (plasmoragia), distrucţiei elementelor ţesutului conjunctiv şi formării complexelor proteice (proteo-polizaharidice). Amiloidoza se deosebeşte de aceste procese prin aceea, că în componenţa complexelor proteo-polizaharidice intră o proteină fibrilară sintetizată de celule – amiloidoblaşti, neîntâlnită în stare normală (schema II, p. 61).

Intumescenţa mucoidă

Intumescenţa mucoidă este o dezorganizare superficială şi reversibilă a ţesutului conjunctiv. În substanţa fundamentală are loc acumularea şi redistribuirea glicozaminglicanilor, în primul rând, creşterea conţinutului de acid hialuronic. Întrucât glicozaminglicanii posedă proprietăţi hidrofile, acumularea lor condiţionează creşterea permeabilităţii tisulare şi vasculare şi asocierea la ele a proteinelor plasmatice (în principal globuline) şi glicoproteidelor. Are loc hidratarea şi tumefierea substanţei fundamentale interstiţiale.

La examenul microscopic substanţa fundamentală este bazofilă, iar la coloraţia cu albastru de toluidină – liliachie sau roşie. Apare fenomenul de *metacromazie*, la baza căruia stă modificarea stării substanţei fundamentale interstiţiale cu acumularea de substanţe cromotrope. Fibrele colagenice îşi păstrează structura fasciculară, dar se tumefiază şi se supun disocierii fibrilare. Se constată o scădere a rezistenţei lor la acţiunea colagenazei şi, fiind tratate cu picrofucsină, se colorează în galben-portocaliu în loc de roşu-cărămiziu. Modificările substanţei fundamenale şi ale fibrelor de colagen în intumescenţa mucoidă pot fi însoţite de reacţii celulare – apariţia infiltratelor limfocitare, plasmocitare şi histiocitare.

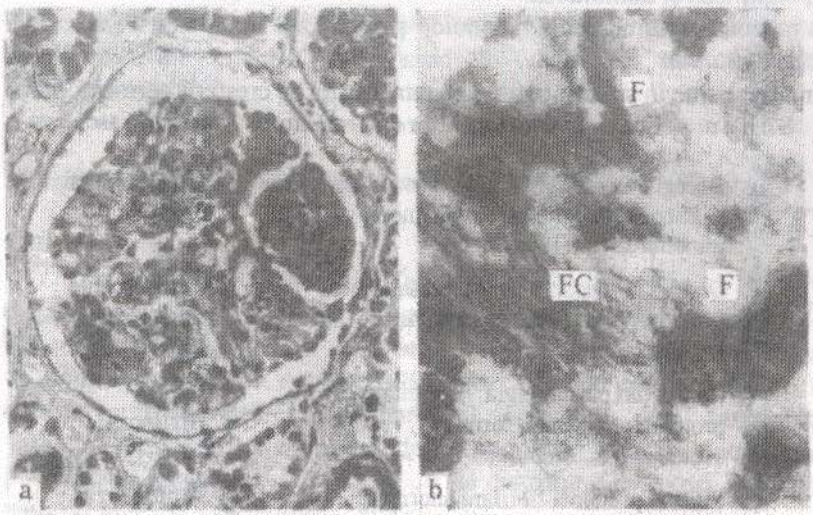


Fig. 31. Intumescenţă fibrinoidă.

a – intumescenţă fibrinoidă şi necroză fibrinoidă a capilarelor glomerulilor renali (lupus eritematos diseminat); b – în fibrinoid printre fibrele colagene (FC) tumefiate, care şi-au pierdut striaţia transversală, se conţin mase de fibrină (F). Microfotoelectronogramă. X 35000. (după Ghiseching).

Intumescența mucoidă se întâlnește în diferite organe și țesuturi, dar mai frecvent în pereții arterelor, în valvulele cardiace, endocard și epicard, prin urmare acolo unde substanțele cromotrope se întâlnesc și în normă; dar în acest caz cantitatea substanțelor cromotrope crește considerabil. Cel mai des se întâlnește în boli infecțioase și alergice, boli reumatice, ateroscleroză, endocrinopatii etc.

Aspectul exterior al țesutului sau organului în intumescența mucoidă nu se schimbă, modificările caracteristice evidențiindu-se la examenul microscopic cu ajutorul reacțiilor histochimice.

Cauzele. Evoluția intumescenței mucoide este favorizată de hipoxie, infecții (îndeosebi steptococică), reacțiile imunopatologice (reacțiile de hipersensibilitate).

Prognosticul poate fi ambiguu: restabilirea completă a țesutului lezat sau procesul evoluează în intumescență fibrinoidă cu afectarea funcției organului (de exemplu, dereglarea funcției inimii în endocardita reumatică – valvulită).

Intumescența fibrinoidă (fibrinoidul)

Intumescența fibrinoidă este o dezorganizare profundă și ireversibilă a țesutului conjunctiv, la baza căreia stă *distrucția* substanței fundamentale și a fibrelor, însoțită de creșterea bruscă a permeabilității vasculare și de formarea fibrinoidului.

Fibrinoidul reprezintă o substanță complexă, în compoziția căreia intră proteinele și polizaharidele fibrelor colagene în curs de dezintegrare, a substanței fundamentale și plasmei sângelui, precum și nucleoproteidele celulare. Histochimic fibrinoidul are proprietăți diferite în diverse boli, dar componentul obligatoriu este fibrina (fig.31) (de aici și termenul "intumescență fibrinoidă", "fibrinoid").

Imagine microscopică. În intumescența fibrinoidă fasciculele de fibre colagene îmbibate cu proteine plasmatice devin omogene, formând compuși insolubili cu fibrina; sunt eozinofile, se colorează în galben cu picrofucsină, sunt PAS – pozitive și pironinofile în reacția Brachet, precum și argirofile la impregnarea cu săruri de argint. Metacromazia țesutului conjunctiv se manifestă slab sau lipsește, ceea ce se explică prin depolimerizarea glicozaminoglicanilor substanței fundamentale.

Intumescența fibrinoidă uneori poate evolua în *necroză fibrinoidă*, caracterizată prin distrucția completă a țesutului conjunctiv. În jurul focarelor de necroză de obicei are loc o reacție macrofagală.

Aspectul exterior al diferitelor organe și țesuturi în intumescența fibrinoidă este puțin modificat macroscopic, leziuni caracteristice depistându-se doar la examen microscopic.

Cauzele. Cel mai des este o manifestare a reacțiilor infecto-alergice (de ex., fibrinoidul vaselor în tuberculoză cu reacții hiperergice), alergice și autoimune (modificările fibrinoide ale țesutului conjunctiv în bolile reumatice, a capilarelor glomerulilor renali în glomerulonefrită) și angioneurotice (fibrinoidul arteriolelor în boala hipertensivă și hipertensiunile arteriale). În astfel de cazuri intumescența fibrinoidă are un caracter *difuz* (de sistem). Intumescența fibrinoidă poate avea și un caracter *local*, de ex., în inflamație, în special în focarele de inflamație cronică (fibrinoidul în apendicele vermicular în apendicită, în fundul ulcerului gastric cronic, ulcerațiile trofice ale pielii etc.).

Evoluţia modificărilor fibrinoide se caracterizează prin dezvoltarea necrozei, substituirea focarului distructiv cu ţesut conjunctiv (scleroză) sau hialinoză. Intumescenţa fibrinoidă dereglează, iar uneori chiar aboleşte *funcţia organului* (de ex., insuficienţa renală acută în hipertensiunea malignă, caracterizată prin necroză şi modificări fibrinoide ale arteriolelor glomerulilor).

Hialinoza

În hialinoză (de la grec. *hyalos* – transparent, hialin) sau *distrofie hialină* în ţesutul conjunctiv se formează mase omogene, translucide, de consistenţă dură (hialinul), care amintesc cartilajul hialin. Ţesutul se compactează, de aceea hialinoza este considerată variantă a sclerozei.

Hialinul este o proteină fibrilară. La examen imunohistochimic în el se depistează nu numai proteine plasmatice, fibrină, dar şi componente ale complexelor imune (imunoglobuline, fracţiuni ale complementului) şi lipide. Masele hialine sunt rezistente la acţiunea acizilor, bazelor, fermenţilor, sunt PAS-pozitive, se colorează bine cu coloranţi acizi (eozină, fucsină acidă), iar picrofucsina le colorează în galben sau roşu.

Mecanismul hialinozei este complex. Rolul principal în declanşarea ei îl joacă distrucţia structurilor fibrilare şi creşterea permeabilităţii vaso-tisulare (plasmoragia) în legătură cu procesele angioneurotice (discirculatorii), metabolice şi imunopatologice.

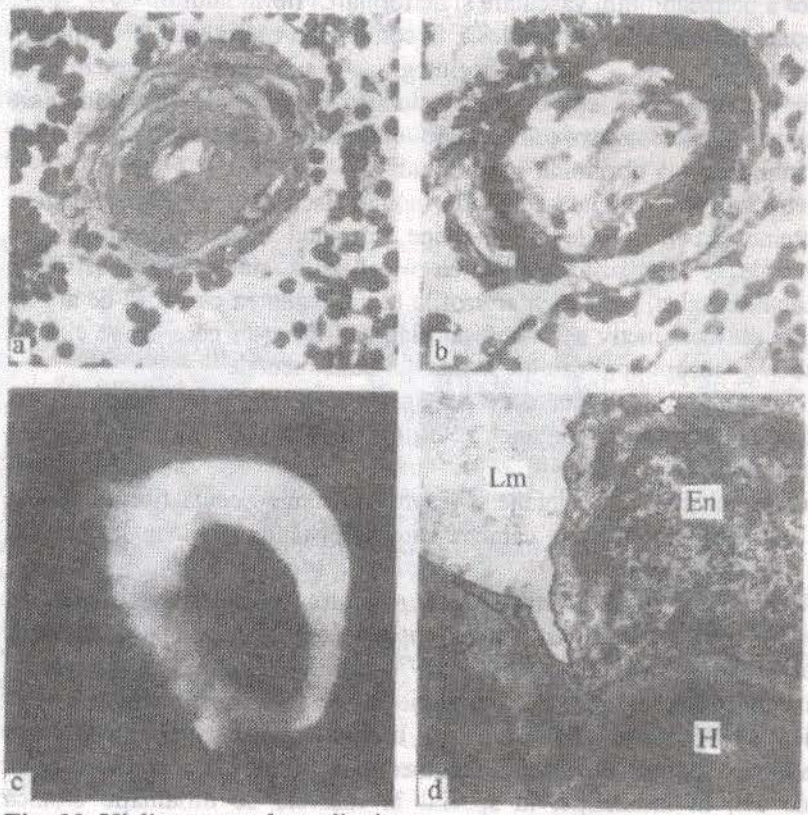


Fig. 32. Hialinoza vaselor splinei.

a – peretele arterei centrale a foliculului splinei e reprezentat de mase omogene de hialin; b – fibrină printre masele de hialin în coloraţia după metoda Weigert; c – fixarea în hialin a complexelor imune IgG (microscopie luminescentă); d – masă de hialin (H) în peretele arteriolei. En – endoteliul; Lm – lumenul arteriolei. Microfotoelectronogramă. X 15000.

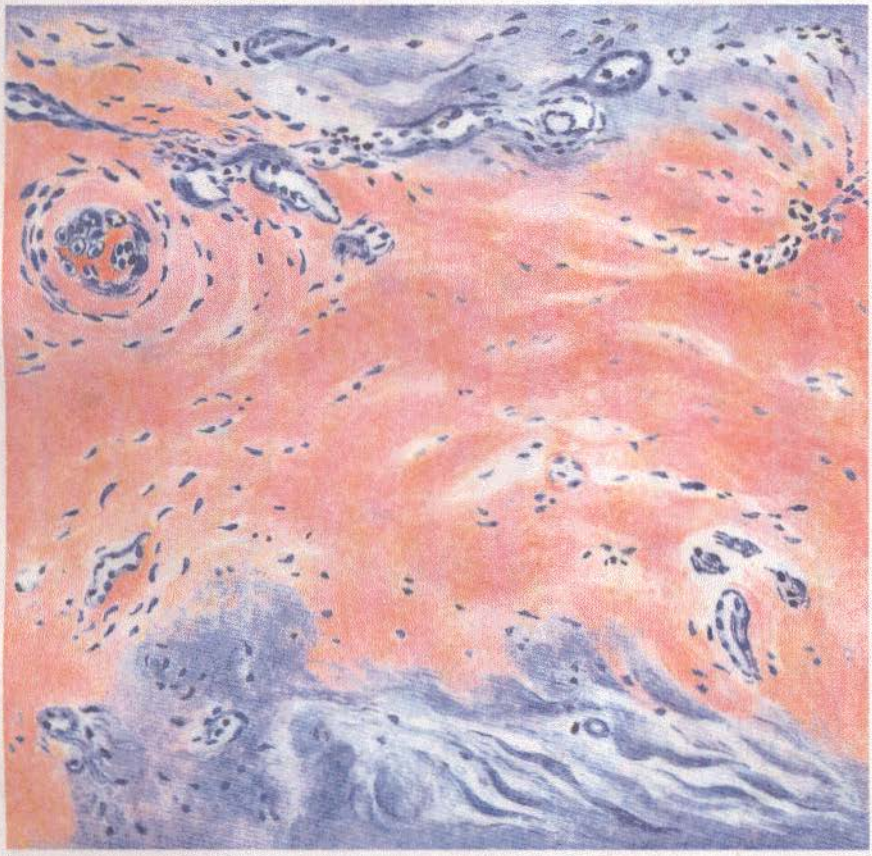


Fig. 30. Intumescență mucoidă. Acumulări de mucopolizaharide acide (glicozominoglicani) în țesutul conjunctiv, care se colorează în roz-liliachiu cu albastru de toluidină.

Fig. 142. Modificări aterosclerotice.

a - aortă normală; b - pete şi fâşii lipidice; c - plăci fibroase şi pete lipidice.

Fig. 143. Modificări aterosclerotice.

a - plăci fibroase; b - plăci fibroase cu şi fără exulceraţii, pete lipidice; c - plăci fibroase cu exulceraţii (ateromatoză ulceroasă) şi cu tromb parietal.

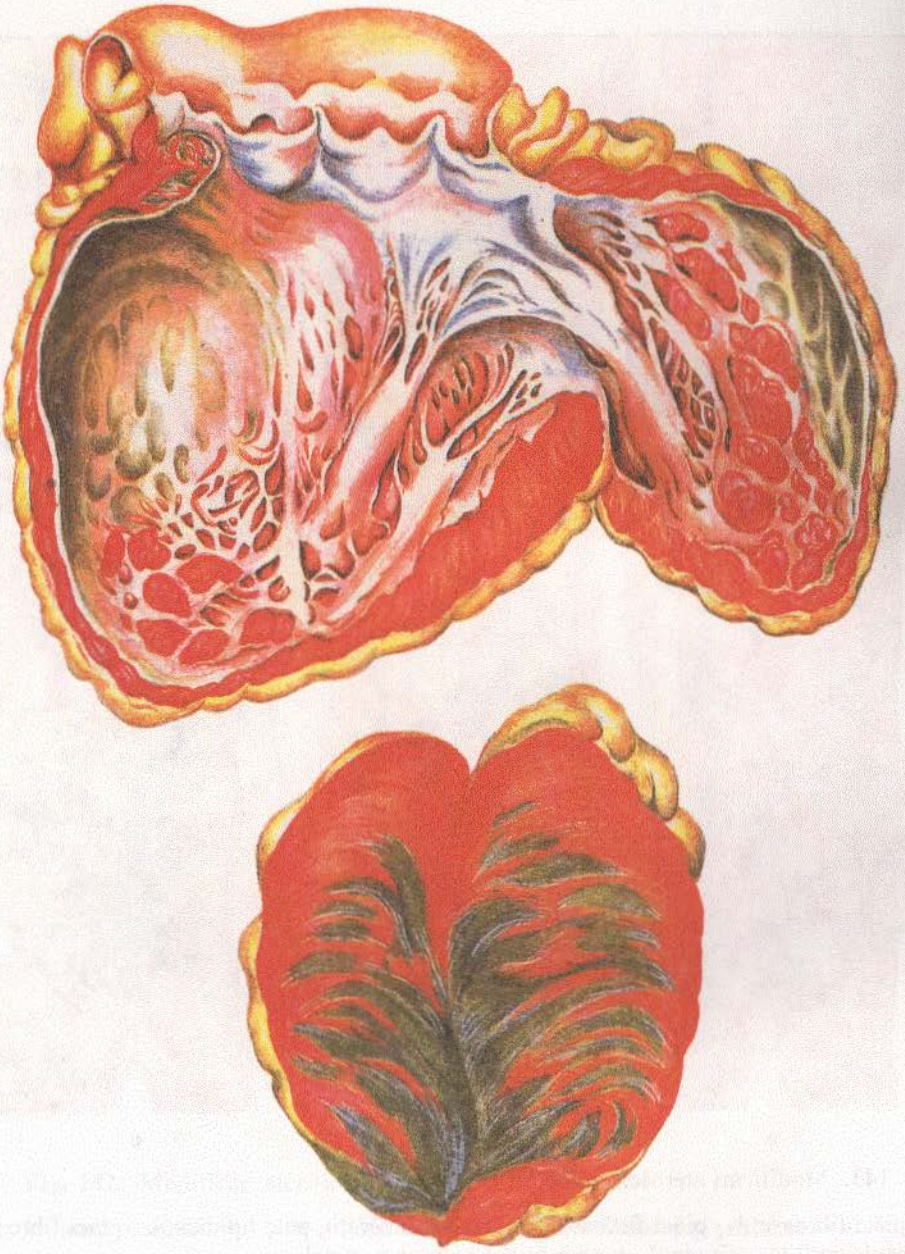


Fig. 158. Infarct miocardic şi anevrism cardiac acut.

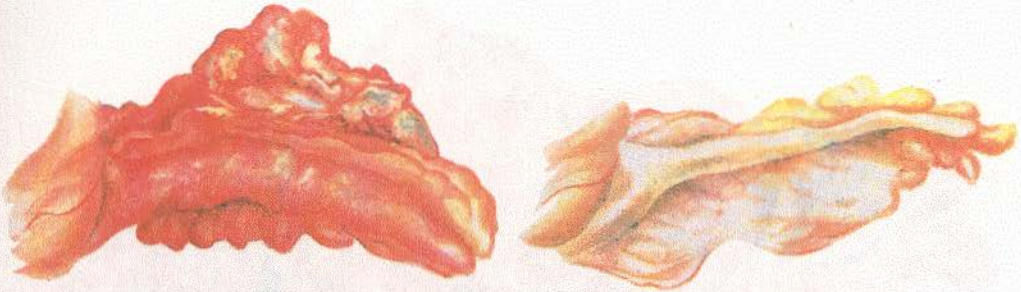


Fig. 211. Apendicită flegmonoasă cu periapendicită. Alături apendice vermicular normal.

Fig. 226. Glomerulonefrită subacută (progresează rapid) – rinichi mare pestriț.

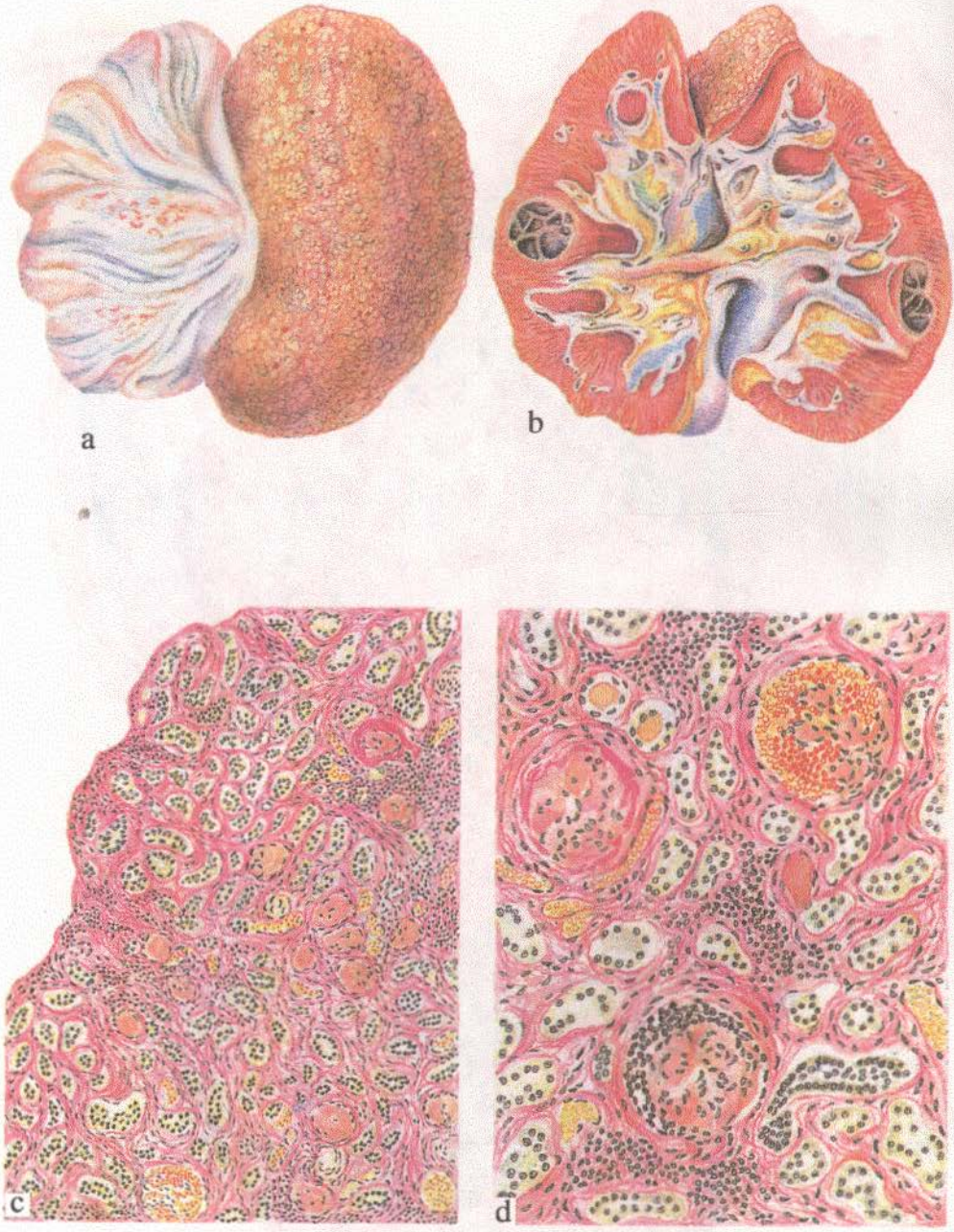


Fig. 229. Ratatinarea secundară a rinichilor (nefroscleroză secundară) ca consecinţă a glomerulonefritei cronice. Aspectul rinichiului de la suprafaţă (a), pe secţiune (b) şi imagini microscopice (c, d)

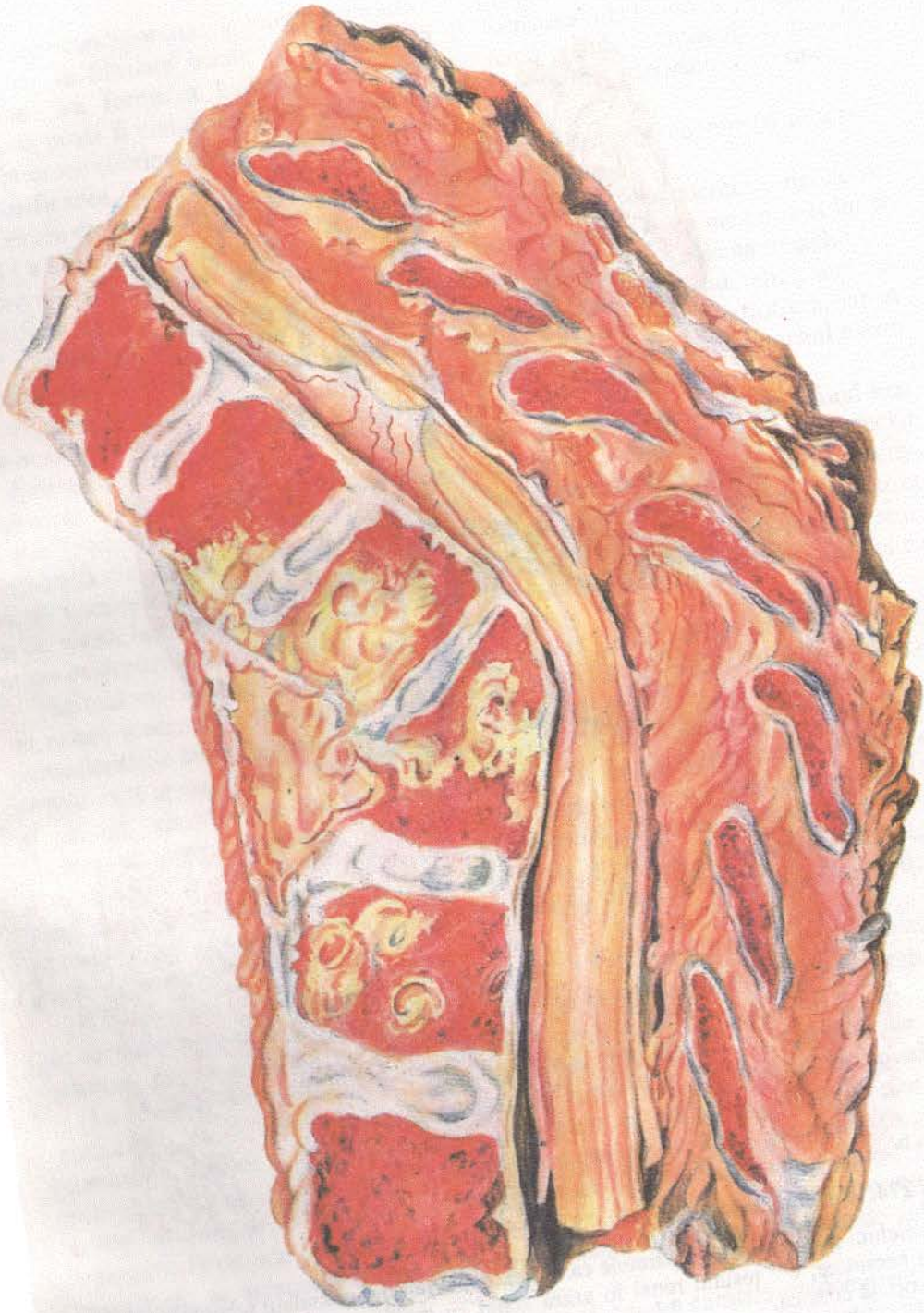
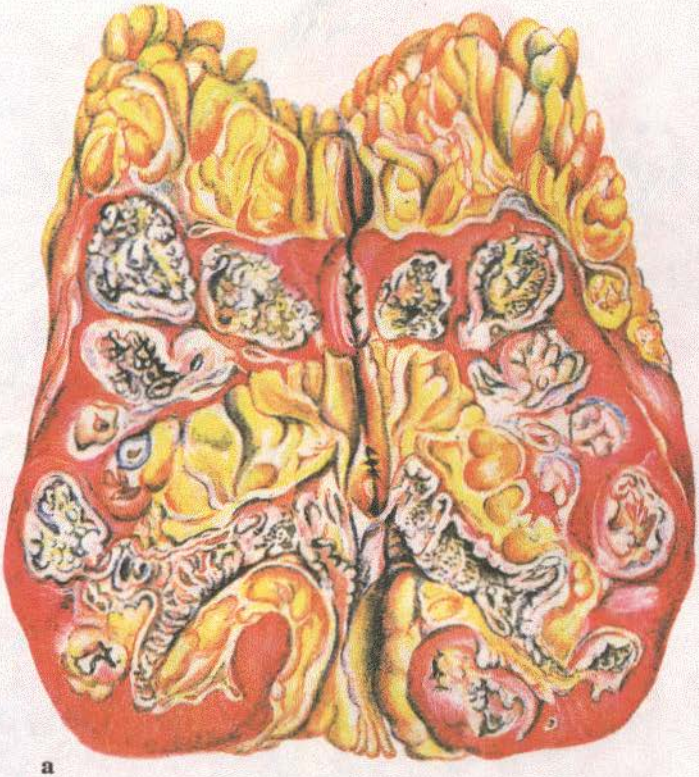


Fig. 273. Spondilită tuberculoasă.



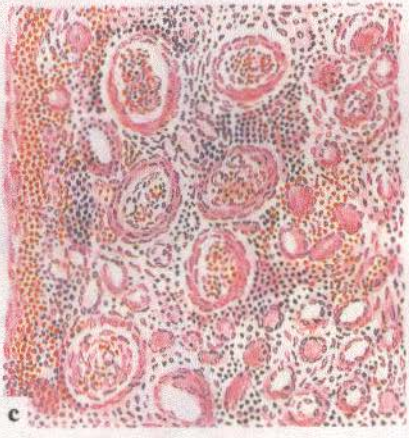


Fig. 274. Tuberculoză renală.

a - rinichiul pe secţiune; b - peretele cavernei, constituit din granulaţii tuberculoase şi mase necrotice; c - ţesutul renal în afara zonei cu modificări tuberculoase - nefrită interstiţială cronică.

Plasmoragia condiționează imbibiția țesuturilor cu proteine plasmatice și absorbția lor pe structurile fibrilare lezate cu precipitarea și formarea ulterioară a proteinei – hialinului. La formarea hialinului vascular participă celulele musculare netede. Hialinoza poate fi consecința unor procese diverse: infiltrației plasmatice, intumescenței fibrinoide (fibrinoidului), inflamației, necrozei, sclerozei.

Clasificarea. Se distinge hialinoza vaselor și hialinoza țesutului conjunctiv propriu-zis. Fiecare din aceste forme poate fi difuză (sistemică) și locală.

Hialinoza vaselor. Hialinozei sunt supuse cu preponderență arterele de calibru mic și arteriolele. Ea este precedată de lezarea endoteliului, a membranei lui și a celulelor musculare netede din peretele vasului și infiltrația lui cu plasma sângelui.

La **examenul microscopic** hialinul se depistează în spațiul subendotelial, unde el împinge spre exterior și distruge membrana elastică, tunica medie se atrofiază, iar în finalul procesului arteriolele se transformă în tuburi hialine îngroșate cu lumenul foarte îngust sau complet obliterat (fig.32, p.64).

Hialinoza arterelor de calibru mic și arteriolelor are un caracter sistemic, fiind mai exprimată în rinichi, creier, retina oculară, pancreas, piele. Este caracteristică în special pentru boala hipertonică și stări hipertensive (arteriolohialinoza hipertonică), microangiopatia diabetică (arteriolohialinoza diabetică) și boli cu tulburări imune. Hialinoza locală a arterelor ca fenomen fiziologic se observă în splină, mai ales la indivizii maturi și de vârstă înaintată, reflectând particularitățile funcțional-morfologice ale splinei ca organ de depozitare a sângelui.

Hialinul vascular este o substanță de origine hematogenă. La formarea lui participă nu numai mecanisme hemodinamice și metabolice, dar și imune. În dependență de particularitățile hialinozei vaselor se disting 3 varietăți de hialin vascular: 1) *simplu*, care apare în urma insudației componenților puțin modificați sau nemodificați ai plasmei sângelui (se întâlnește mai frecvent în boala hipertensivă cu evoluție benignă, în ateroscleroză și la oamenii sănătoși); 2) *lipohialinul* care conține lipide și beta-lipoproteide (se observă îndeosebi în diabetul zaharat); 3) *hialinul complex*, constituit din complexe imune, fibrină și structurile în curs de dezintegrare ale pereților vasculari (fig.32) (este caracteristic pentru bolile cu tulburări imunopatologice, de ex. bolile reumatice).

Hialinoza țesutului conjunctiv propriu-zis este cauzată de dezvoltarea intumescenței fibrinoide, care duce la distrucția colagenului și imbibiția țesutului cu proteine plasmatice și polizaharide.

La **examenul microscopic** se depistează tumefierea fasciculelor de țesut conjunctiv; ele își pierd structura fibrilară și fuzionează într-o masă omogenă dură condroidă; elementele celulare fiind comprimate se atrofiază. Acest mecanism de dezvoltare a hialinozei sistemice a țesutului conjunctiv se întâlnește foarte frecvent în bolile cu dereglări autoimune (bolile reumatice). Hialinoza poate fi etapa finală a leziunilor fibrinoide pe fundul ulcerului gastric cronic, în apendicele vermicular în apendicită; se aseamănă cu mecanismul hialinozei locale în focarele de inflamație cronică.

Hialinoza în calitate de consecință a sclerozei are un caracter predominant local: se dezvoltă în cicatrici, aderențele fibroase din cavitățile seroase, pereții vasculari în ateroscleroză și scleroză involutivă a arterelor, în organizarea trombilor, în capsule, stroma tumorilor etc. În aceste cazuri hialinoza este condiționată de dereglările

metabolismului ţesutului conjunctiv. După un mecanism asemănător se dezvoltă hialinoza ţesuturilor necrotizate şi a depozitelor fibrinoase.

Aspectul exterior al organelor în hialinoza pronunţată este modificat. Hialinoza arterelor de calibru mic şi a arteriolelor duce la atrofia, deformarea şi ratatinarea organului (de ex., nefrociroza arteriolosclerotică).

În hialinoza ţesutului conjunctiv propriu-zis el devine dur, albicios, translucid (de ex., hialinoza valvulelor cardiace în valvulopatia reumatismală).

Evoluţia hialinozei în majoritatea cazurilor este nefavorabilă, dar este posibilă şi resorbţia maselor hialine, de exemplu, hialinul din cicatrice (aşa-numitele cheloide). Este reversibilă hialinoza glandelor mamare, resorbţia maselor hialine producându-se în condiţii de hiperfuncţie a glandelor. Rareori are loc degenerescenţa mucoasă (mixomatoza) a ţesutului hialinizat.

Importanţa funcţională a hialinozei diferă în dependenţă de localizarea, gradul şi extinderea ei. Hialinoza difuză a arteriolelor poate duce la insuficienţa funcţională a organului (insuficienţa renală în nefrociroza arteriolosclerotică). Hialinoza locală (de ex., a valvulelor inimii în valvulopatii cardiace) de asemenea poate cauza insuficienţa funcţională a organului. În cicatrici hialinoza poate să nu producă careva tulburări.

Amiloidoza

Amiloidoza (din lat. *amylum* – amidon) sau *distrofia amiloidă* este o disproteinoză stromo-vasculară, însoţită de dereglarea profundă a metabolismului proteic, apariţia unei proteine fibrilare anomale şi formarea în ţesutul interstiţial şi pereţii vaselor a unei substanţe complexe – *amiloidul.*

În a. 1844 patologul vienez K.Rokitansky a descris modificări neobişnuite ale organelor parenchimatoase, care pe lângă indurația marcată aveau şi un aspect slăninos de ceară. Boala, în care apar atare leziuni ale organelor, el a numit-o "boală slăninoasă". Peste câţiva ani R.Virchow a demonstrat, că aceste leziuni sunt legate de apariţia în organe a unei substanţe speciale, care la acţiunea iodului şi a acidului sulfuric se colorează în albastru, de aceea el a denumit-o amiloid, iar "boala slăninoasă" – amiloidoză. Natura proteică a amiloidului a fost stabilită de M.M.Rudnev împreună cu Kunne în a. 1865.

Compoziţia chimică şi proprietăţile fizice ale amiloidului. Amiloidul reprezintă o glicoproteidă, componentul principal al căreia sunt *proteinele fibrilare* (componentul F). Ele formează fibrile cu o structură ultramicroscopică specifică (fig.33, p.67). Proteinele fibrilare ale amiloidului sunt neomogene. Se disting 4 tipuri de astfel de proteine specifice pentru anumite forme de amiloidoză: 1) proteina – AA (neasociată cu imunoglobulinele), care se formează din analogul său seric – proteina SAA; 2) proteina AL (asociată cu imunoglobulinele), precursorul căreia sunt lanţurile – L (lanţurile uşoare) ale imunoglobulinelor; 3) proteina AF, în formarea căreia participă în special prealbumina; 4) proteina – ASC_1, precursorul căreia este la fel prealbumina.

Proteinele fibrilare ale amiloidului pot fi identificate cu ajutorul serurilor specifice la examenul imunohistochimic, precum şi cu un şir de reacţii chimice (reacţii cu permanganat de potasiu, cu guanidină alcalină) şi fizice (autoclavarea).

Proteinele fibrilare ale amiloidului, produse de celule – a m i l o i d o b l a ş t i i, formează produse complexe cu glicoproteidele plasmei sanguine. Acest *component plasmatic* (componentul – P) al amiloidului este constituit din structuri în formă de bastonaşe ("bastonaşe periodice", vezi fig.33). Componenţii fibrilari şi plasmatici ai amiloidului posedă însuşiri antigenice. Fibrilele amiloidului şi componentul plasmatic intră în legătură cu condroitinsulfaţii ţesutului, iar la complexul neoformat se asociază aşa-numitele adaosuri hematogene, cele mai importante fiind fibrina şi complexele imune. Legăturile dintre proteine şi polizaharide în substanţa amiloidă sunt extrem de stabile, ceea ce explică absenţa efectului acţiunii diferiţilor fermenţi ai organismului asupra amiloidului.

Caracteristică pentru amiloid este coloraţia roşie cu roşu de Congo şi cu metil-violet (sau violet de genţiană) şi luminescenţa specifică cu tioflavin–S sau – T. Amiloidul poate fi depistat şi cu ajutorul microscopului polarizant. Graţie dicroismului şi anizotropiei (spectrul birefringenţei se găseşte în limitele 540-560 nm) amiloidul poate fi deosebit de alte proteine fibrilare. Pentru diagnostic macroscopic al amiloidozei ţesuturile se tratează cu soluţie Lugol, apoi cu soluţie de acid sulfuric de 10%; amiloidul devine albastru-violet sau verde-murdar.

Reacţiile de culoare ale amiloidului, ce ţin de particularităţile compoziţiei lui chimice, pot fi diferite în dependenţă de forma, varietatea şi tipul de amiloidoză. Se întâlneşte şi amiloidul acromatic sau acroamiloid.

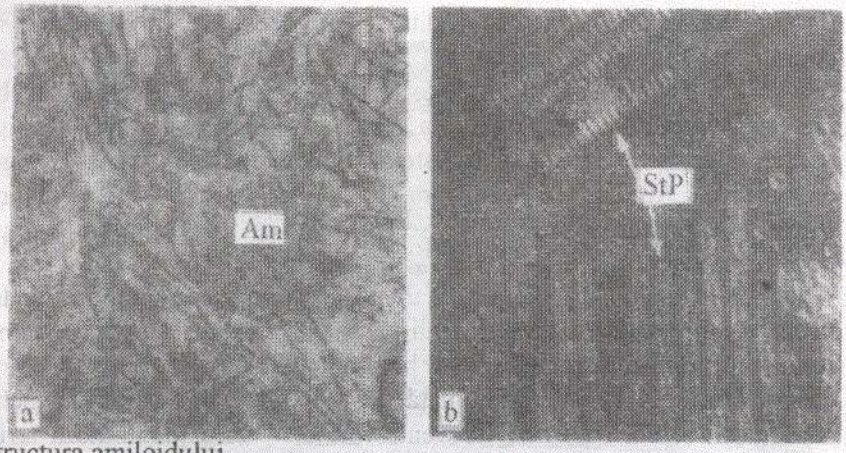


Fig. 33. Ultrastructura amiloidului.

a – fibrile de amiloid (Am) X 35000; b – formaţiuni cu aspect de bastonaşe, constituite din structuri pentagonale (StP). X 300000 (după Glenner ş.a.).

Clasificarea amiloidozei se face în baza următoarelor criterii: 1) cauza posibilă; 2) specificitatea proteinei fibrilelor amiloidului; 3) extinderea amiloidozei; 4) particularităţile manifestărilor clinice în legătură cu afectarea predominantă a anumitor organe şi sisteme.

1. În funcţie de c a u z a p o s i b i l ă se distinge amiloidoza primară (idiopatică), ereditară (genetică, familială), secundară (dobândită) şi senilă. Amiloidoza primară, ereditară şi senilă sunt considerate forme nozologice. Amiloidoza secundară, întâlnită în diferite boli, este o complicaţie a acestora, "o a doua boală".

Pentru *amiloidoza primară (idiopatică)* este caracteristic: lipsa unei afecțiuni "cauzale" antecedente sau concomitente; afectarea preponderentă a țesuturilor mezodermale – sistemului cardiovascular, mușchilor scheletali și netezi, nervilor și pielii (amiloidoză generalizată); predispoziția la formarea unor depozite nodulare, caracterul instabil al reacțiilor de culoare ale substanței amiloide (coloratia cu roșu de Congo este adeseori negativă).

Amiloidoza ereditară (genetică, familială). Rolul factorilor genetici în dezvoltarea amiloidozei este determinat de caracterul specific al repartiției ei geografice și de predispoziția specială a anumitor grupuri etnice ale populației. Cel mai des se întâlnește amiloidoza ereditară cu afectarea preponderentă a rinichilor, caracteristică pentru boala periodică (febra mediteraniană familială), specifică reprezentanților popoarelor vechi (evrei, armeni, arabi).

Există și alte tipuri de amiloidoză ereditară. Astfel, este cunoscută amiloidoza familială nefropatică, care decurge cu febră, urticarie și surditate, întâlnită în familiile engleze (forma Muckle și Weles). Amiloidoza ereditară nefropatică are câteva variante. Pentru neuropatia de tipul I (amiloidoza portugheză) este caracteristică afectarea nervilor periferici ai picioarelor, iar pentru neuropatia de tipul II, întâlnită în familiile americane – afectarea nervilor periferici ai mâinilor. Neuropatia de tipul III, descrisă tot la americani, se asociază cu nefropatia, iar neuropatia de tpul IV, descrisă în familiile finlandeze, se poate asocia nu numai cu nefropatia, dar și cu distrofia reticulară a corneei. Amiloidoza ereditară cardiopatică, întâlnită la danezi, diferă puțin de amiloidoza primară generalizată.

Amiloidoza secundară (dobândită), spre deosebire de alte forme, se dezvoltă ca complicație a unui șir de afecțiuni ("a doua boală") și anume: infecții cronice (mai ales tuberculoza), afecțiuni însoțite de procese purulente distructive (boli pulmonare cronice nespecifice, osteomielita, plăgi supurate), tumori maligne (leucozele paraproteinemice, limfogranulomatoza, cancerul), boli reumatice (îndeosebi artrita reumatoidă). Amiloidoza secundară, în care de regulă se afectează multe organe și țesuturi (amiloidoza generalizată), se întâlnește cel mai des în comparație cu alte forme de amiloidoză.

Pentru *amiloidoza senilă* este caracteristică afectarea inimii, arterelor, creierului și insulelor pancreatice. Aceste modificări, ca și ateroscleroza, determină degradarea senilă fizică și psihică. La oamenii bătrâni există o legătură evidentă între amiloidoză, ateroscleroză și diabet, determinată de tulburările de vârstă ale metabolismului. În amiloidoza senilă sunt mai frecvente formele locale (amiloidoza atriilor, creierului, aortei, insulelor pancreatice), dar se întâlnește și amiloidoza senilă generalizată cu afectarea predominantă a inimii și vaselor, care din punct de vedere clinic diferă puțin de amiloidoza primară generalizată.

2. Luând în considerație s p e c i f i c i t a t e a p r o t e i n e i fibrilelor amiloidului se distinge amiloidoza–AL, –AA, –AF și –ASC_1.

Amiloidoza –AL include amiloidoza primară (idiopatică) și amiloidoza în "discrazia plasmocitară", care reunește leucozele paraproteinemice (boala mielomatoasă, boala Waldenstrom, boala lanțurilor grele Franklin), limfoamele maligne ș.a. Amiloidoza-AL totdeauna este generalizată cu afectarea inimii, plămânilor și vaselor. *Amiloidoza –AA* include amiloidoza secundară și două forme de amiloidoză ereditară – boala periodică și boala Muckle și Wells. Această formă de amiloidoză de asemenea este generalizată, dar cu afectarea predominantă a rinichilor. *Amiloidoza –AF* este ereditară, reprezentată

de neuropatia amiloidică familială (FAP); sunt afectaţi în primul rând nervii periferici. *Amiloidoza –ASC*$_I$ include forma senilă generalizată sau sistemică (SSA) cu afectarea prevalentă a inimii şi vaselor.

3. În dependenţă de extinderea amiloidozei, deosebim forma generalizată şi locală. Din amiloidoza generalizată fac parte amiloidoza primară şi amiloidoza în "discrazia plasmocitară" (forma AL de amiloidoză), amiloidoza secundară şi unele tipuri de amiloidoză ereditară (amiloidoza –AA), precum şi amiloidoza senilă sistemică (amiloidoza –ASC$_I$). *Amiloidoza localizată* reuneşte unele forme de amiloidoză ereditară şi senilă, precum şi amiloidoza locală pseudotumorală, caracterizată prin creştere pseudotumorală ("tumoare amiloidică").

4. După particularităţile manifestărilor clinice în dependenţă de localizarea predominantă a leziunilor organelor şi sistemelor se disting tipurile cardiopatic, nefropatic, neuropatic, hepatopatic, epinefropatic şi mixt de amiloidoză şi amiloidoză – APUD. Tipul cardiopatic, după cum s-a menţionat, se întâlneşte mai frecvent în amiloidoza primară şi senilă, nefropatic – în amiloidoza secundară, în boala periodică şi boala Muckle şi Wells; pentru amiloidoza secundară este caracteristic şi tipul mixt (asocierea leziunilor rinichilor, ficatului, suprarenalelor, tractului gastrointestinal). Amiloidoza neuropatică are, de regulă, un caracter ereditar. Amiloidul –APUD se dezvoltă în organele sistemului –APUD în caz de tumori (apudoame), precum şi în insulele pancreatice în amiloidoza senilă.

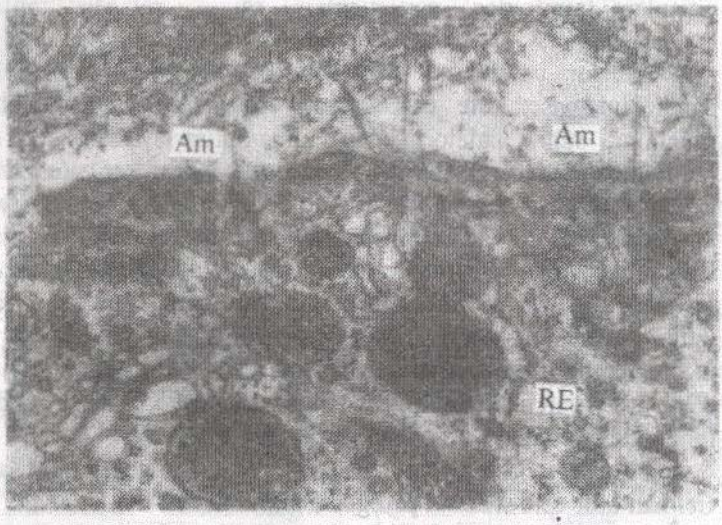


Fig. 34. Amiloidoblast. Fibrilele de amiloid (Am) în invaginatele plasmolemei reticuloendoteliocitului stelat cu hiperplazia reticulului endoplasmatic granular (RE), care atestă o activitate sintetică înaltă a celulei. X 30000.

Morfo – şi patogeneza amiloidozei. Funcţia *amiloidoblaştilor*, care produc proteina fibrilelor amiloidului (fig.34), în diverse forme de amiloidoză este exercitată de diferite celule. În formele generalizate de amiloidoză aceştea sunt, în primul rând, macrofagii, plasmocitele şi celulele mielomatoase; nu se exclude rolul fibroblaştilor, celulelor reticulare şi a endoteliocitelor. În formele localizate funcţia de amiloidoblaşti

poate fi exercitată de cardiomiocite (amiloidoza inimii), celulele musculare netede (amiloidoza aortei), cheratinocite (amiloidoza pielii), celulele – beta ale insulelor pancreatice (amiloidoza insulară), celulele–C ale tiroidei şi alte celule epiteliale ale sistemului –APUD.

Apariţia unui clon de amiloidoblaşti poate fi explicată prin t e o r i a m u t a ţ i o n a l ă a amiloidozei (V.V.Serov, I.A.Şamov, 1977). Mutaţiile şi apariţia amiloidoblaştilor în amiloidoza secundară (în afară de amiloidoza în "discrazia plasmocitară") pot fi cauzate de stimularea antigenică îndelungată. Mutaţiile celulare în "discrazia plasmocitară" şi în amiloidoza tumorilor, eventual şi în amiloidoza locală pseudotumorală, sunt condiţionate de mutageni tumorali. În cazul amiloidozei genetice (familială) avem de a face cu mutaţia genelor, care se poate produce în diferite locusuri, ceea ce determină anumite diferenţe în compoziţia proteinei amiloidice la diferiţi bolnavi şi la animale. În amiloidoza senilă, după toate probabilităţile, funcţionează mecanisme identice, deoarece această varietate de amiloidoză este considerată ca fenocopie a amiloidozei genetice. Întrucât antigenii proteinei fibrilelor amiloidice sunt imunogeni foarte slabi, celulele mutante nu sunt recunoscute de sistemul imunocompetent, şi nu sunt eliminate din organism. Apare toleranţa imunologică faţă de proteinele amiloidului, ceea ce condiţionează progresarea amiloidozei şi resorbţia extrem de rară a amiloidului (*amiloidoclazia*) cu ajutorul macrofagilor (celule gigante de corpi străini).

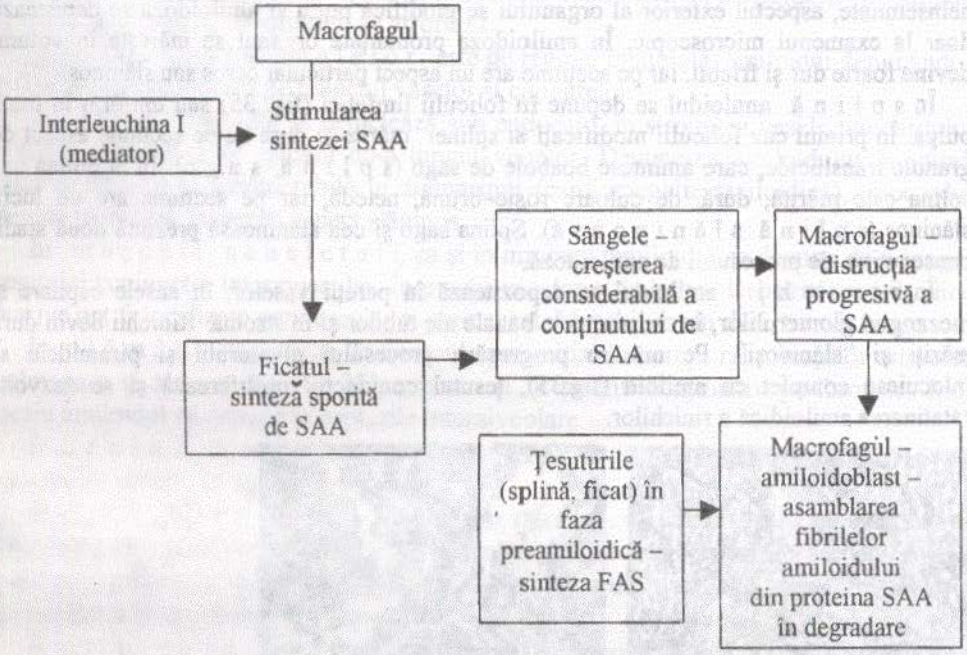
Formarea proteinei amiloidice se poate produce în strânsă legătură cu fibrele reticulare (amiloidoza perireticulară) sau de colagen (amiloidoza pericolagenică). Pentru *amiloidoza perireticulară*, în care amiloidul se depune de-a lungul membranelor vaselor şi glandelor, precum şi a stromei reticulare a organelor parenchimatoase, este caracteristică afectarea preponderentă a splinei, ficatului, rinichilor, suprarenalelor, intestinului, intimei vaselor de calibru mic şi mediu (amiloidoza parenchimatoasă). Pentru *amiloidoza pericolagenică*, în care amiloidul se depozitează de-a lungul fibrelor de colagen, este proprie afectarea preponderentă a adventiţiei vaselor de calibru mare şi mediu, miocardului, musculaturii scheletice şi netede, nervilor, pielii (amiloidoza mezenchimală). Astfel, depunerile de amiloid au o *localizare destul de tipică:* în pereţii vaselor şi capilarelor sanguine şi limfatice (în intimă sau adventiţie); în stroma organelor de-a lungul fibrelor reticulare şi colagenice; în membrana proprie a structurilor glandulare. Masele amiloide înlătură şi substituie elementele parenchimatoase ale organelor, ceea ce duce la dezvoltarea insuficienţei funcţionale cronice a organelor respective.

P a t o g e n i a amiloidozei este complexă şi neechivocă la diferite forme şi tipuri. Cel mai bine este studiată patogenia amiloidozei –AA şi –AL.

În *amiloidoză –AA* fibrilele de amiloid se formează din precursorul plasmatic al proteinei fibrilare a amiloidului – p r o t e i n a SAA, sintetizată în ficat, care pătrunde în macrofagul – amiloidoblast (schema III, p.71). Sinteza intensă a SAA de către hepatocite stimulează mediatorul macrofagal i n t e r l e u c h i n a – I, ceea ce duce la creşterea marcată a nivelului de SAA în sânge (faza preamiloidică). În aceste condiţii macrofagii nu-s capabili de a efectua degradarea completă a SAA şi din fragmentele ei în invaginările membranei plasmatice a amiloidoblastului se produce asamblarea fibrilelor amiloidului (fig.34). Această asamblare este stimulată de *factorul amiloidstimulator* (FAS), depistat în ţesuturi (splina, ficatul) în faza preamiloidică.

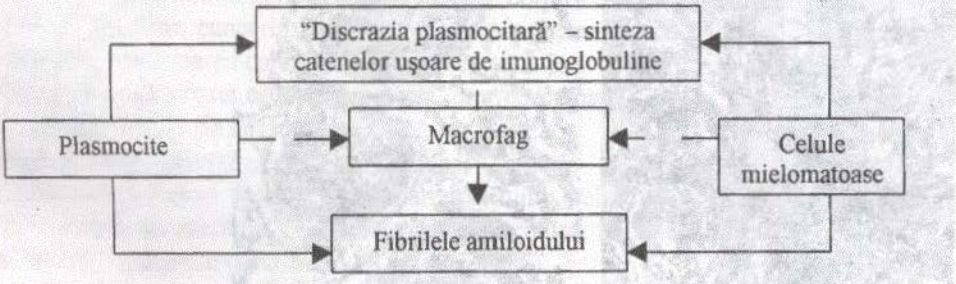
Astfel, rolul principal în patogeneza amiloidozei –AA îl joacă sistemul macrofagic, care stimulează sinteza crescută a proteinei precursoare-SAA în ficat, tot el stimulează formarea fibrilelor amiloidului din fragmentele în degradare ale acestei proteine.

Schema III. **Patogenia amiloidozei –AA**


Macrofagul
Interleuchina I (mediator)
Stimularea sintezei SAA
Sângele – creşterea considerabilă a conţinutului de SAA
Macrofagul – distrucţia progresivă a SAA
Ficatul – sinteză sporită de SAA
Ţesuturile (splină, ficat) în faza preamiloidică – sinteza FAS
Macrofagul – amiloidoblast – asamblarea fibrilelor amiloidului din proteina SAA în degradare

În *amiloidoza –AL* în calitate de precursor plasmatic al proteinei fibrilelor amiloidice figurează lanţurile –L ale imunoglobulinelor. Sunt posibile 2 mecanisme de formare a fibrilelor –AL ale amiloidului: 1) tulburarea degradării lanţurilor uşoare monoclonale cu apariţia unor fragmente capabile la agregare în fibrile amiloidice; 2) apariţia lanţurilor – L cu structuri secundare şi terţiare speciale formate în urma unor

Schema IV. **Patogenia amiloidozei –AL**



substituiri specifice de aminoacizi. Sinteza fibrilelor amiloidice din lanţurile –L ale imunoglobulinelor se poate produce nu numai în macrofagi, dar şi în plasmocite, celulele mielomatoase, care sintetizează paraproteine (schema IV). Aşadar, în patogeneza amiloidozei –AL este implicat în primul rând sistemul limfoid; de funcţia

denaturată a acestui sistem este legată apariţia catenelor uşoare "amiloidogene" de imunoglobuline – precursorul fibrilelor amiloidice. Rolul sistemului macrofagic în aceste cazuri este secundar.

Caracteristica macro- şi microscopică a amiloidozei. Aspectul exterior al organelor în amiloidoză depinde de gradul de avansare a procesului. Dacă depunerile de amiloid sunt neînsemnate, aspectul exterior al organului se modifică puţin şi amiloidoza se depistează doar la examenul microscopic. În amiloidoza pronunţată organul se măreşte în volum, devine foarte dur şi friabil, iar pe secţiune are un aspect particular ceros sau slăninos.

În s p l i n ă amiloidul se depune în foliculii limfatici (fig. 35) sau uniform în toată pulpa. În primul caz foliculii modificaţi ai splinei mărite şi dure au pe secţiune aspect de granule translucide, care amintesc boabele de sago (s p l i n ă s a g o). În al doilea caz splina este mărită, dură, de culoare roşie–brună, netedă, iar pe secţiune are un luciu slăninos (s p l i n ă s l ă n i n o a s ă). Splina sago şi cea slăninoasă prezintă două stadii consecutive ale procesului de amiloidoză.

În r i n i c h i amiloidul se depozitează în pereţii vaselor, în ansele capilare şi mezangiul glomerulilor, în membranele bazale ale tubilor şi în stromă. Rinichii devin duri, măriţi şi "slăninoşi". Pe măsura progresării procesului glomerulii şi piramidele se înlocuiesc complet cu amiloid (fig.35), ţesutul conjunctiv proliferează şi se dezvoltă ratatinarea amiloidică a rinichilor.

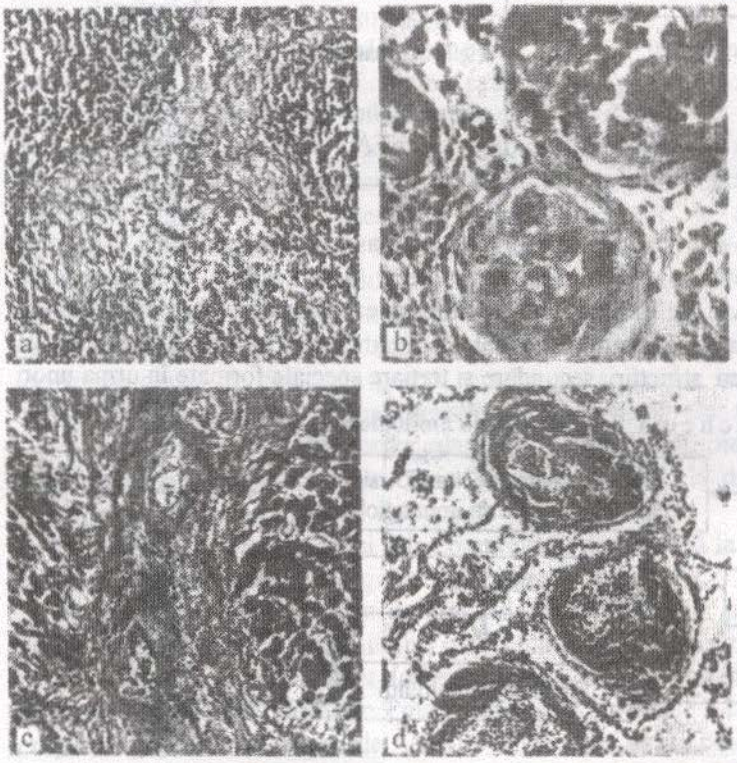


Fig. 35. Amiloidoză.

a – amiloid în foliculii splinei (splină sago); b – amiloid în glomerulii vasculari ai rinichiului; c – amiloid printre fibrele musculare ale cordului; d – amiloid în pereţii vaselor plămânului.

În f i c a t depunerile de amiloid se observă printre reticuloendoteliocitele stelate ale sinusoidelor, de-a lungul stromei reticulare a lobulilor, în pereţii vaselor, ductulilor şi în ţesutul conjunctiv al tractelor portale. Pe măsura acumulării amiloidului celulele hepatice se atrofiază şi dispar, ficatul fiind mărit şi dur, "slăninos".

În i n t e s t i n amiloidul se depune de-a lungul stromei reticulare a mucoasei şi în pereţii vaselor atât din mucoasă, cât şi din stratul submucos. În amiloidoza pronunţată aparatul glandular al intestinului se atrofiază.

Amiloidoza s u p r a r e n a l e l o r este de regulă, bilaterală, amiloidul depunându-se în substanţa corticală pe traiectul vaselor şi capilarelor.

În i n i m ă amiloidul se detectează sub endocard, în stroma şi vasele miocardului (fig.35), precum şi în epicard de-a lungul venelor. Depunerea amiloidului în inimă duce la mărirea ei considerabilă în dimensiuni (cardiomegalie amiloidică), miocardul devine foarte dur şi capătă aspect slăninos.

În m u ş c h i i s c h e l e t a l i, ca şi în miocard, amiloidul se depune de-a lungul ţesutului conjunctiv intermuscular, în pereţii vaselor şi în nervi. Depozitări amiloidice masive pot fi localizate perivascular şi perineural. Muşchii devin duri, translucizi.

În p l ă m â n i depunerile de amiloid apar iniţial în pereţii ramificaţiilor arterelor pulmonare şi ale venelor (fig.35), precum şi în ţesutul conjunctiv peribronşic. Mai târziu amiloidul se depune în septurile interalveolare.

În c r e i e r în amiloidoza senilă amiloidul se detectează în plăcile senile ale scoarţei cerebrale, în vase şi în meninge.

A m i l o i d o z a c u t a n a t ă se caracterizează prin depozitarea difuză a amiloidului în papilele şi stratul reticular al pielii, în pereţii vaselor şi la periferia glandelor sebacee şi sudoripare, ceea ce duce la distrucţia fibrelor elastice şi atrofia pronunţată a epidermului.

A m i l o i d o z a p a n c r e a s u l u i are anumite particularităţi: în afară de arterele glandei amiloidoza la bătrâneţe atacă şi insulele Langerhans.

A m i l o i d o z a g l a n d e i t i r o i d e de asemenea are un caracter specific. Depozitarea amiloidului în stromă şi în vasele glandei poate fi o manifestare nu numai a amiloidozei generalizate, dar şi a cancerului medular tiroidian (cancer medular al tiroidei cu amiloidoza stromei). Amiloidoza stromei se întâlneşte mai ales în tumorile organelor endocrine şi ale sistemului –APUD (cancerul medular al tiroidei, insulomul, carcinoidul, feocromocitomul, tumori ale corpusculilor carotidieni, adenomul cromofob hipofizar, cancerul hipernefroid), iar în formarea amiloidului –APUD a fost demonstrată participarea celulelor tumorale epiteliale.

Evoluţia amiloidozei este nefavorabilă, *amiloidoclazia* fiind un fenomen extrem de rar în formele locale de amiloidoză.

Importanţa funcţională a amiloidozei depinde de gradul ei de dezvoltare. Amiloidoza pronunţată duce la atrofia parenchimului, scleroza organelor şi insuficienţa lor funcţională, de exemplu, insuficienţa renală cronică, hepatică, cardiacă, pulmonară, suprarenală, intestinală (sindromul de malabsorbţie).

DISTROFIILE STROMO-VASCULARE LIPIDICE (LIPIDOZELE)

Distrofiile stromo-vasculare lipidice se dezvoltă în cazul tulburărilor metabolismului grăsimilor neutre sau a colesterolului şi esterilor lui.

Dereglările metabolismului grăsimilor neutre

Dereglările metabolismului grăsimilor neutre se manifestă prin creşterea rezervelor lor în ţesutul adipos, care poate avea un caracter general sau local.

Grăsimile neutre sunt grăsimi labile, care asigură rezervele energetice ale organismului. Ele se localizează cu predominanţă în depozitele de grăsimi (ţesutul adipos subcutanat, mezoul, epiploonul, epicardul, măduva osoasă). Ţesutul adipos îndeplineşte nu numai funcţia metabolică, dar şi mecanică, de suport, de aceea el poate substitui ţesuturile, care se atrofiază.

Obezitatea reprezintă o creştere a cantităţii de grăsimi neutre în depozite, ce poartă un caracter generalizat. Se manifestă prin depozitarea excesivă a lipidelor în ţesutul celuloadipos subcutanat, epiploon, mezou, mediastin, epicard. Ţesutul adipos apare şi acolo, unde, de obicei, lipseşte sau este prezent în cantităţi minime, de ex., în stroma miocardului, pancreas (fig.36). O importanţă clinică majoră are *lipomatoza inimii* în obezitate. Ţesutul adipos proliferează sub epicard formând un strat de grăsimi,

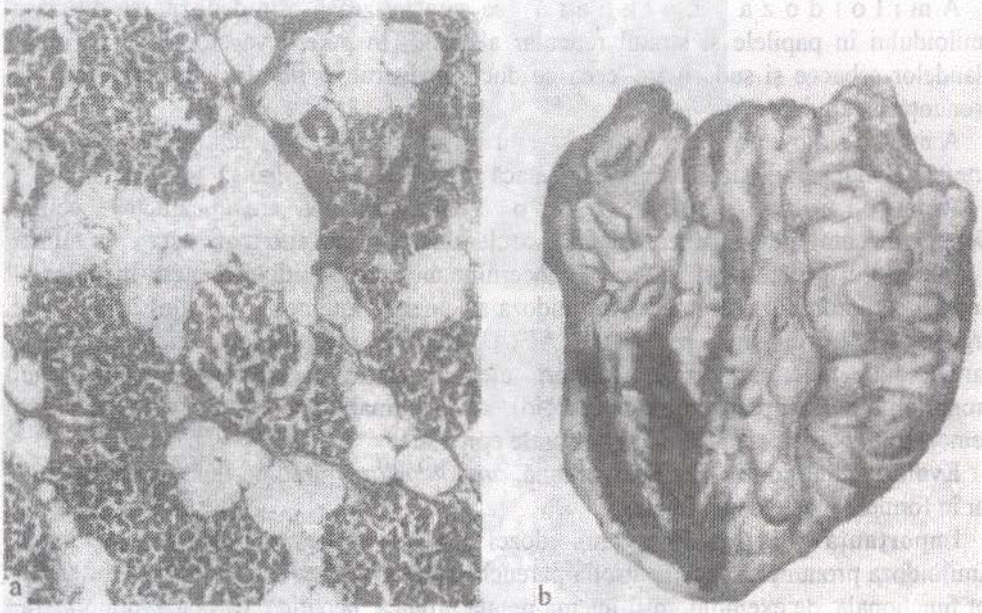


Fig. 36. Obezitate.

a – proliferarea ţesutului adipos în stroma pancreasului (diabet zaharat); b – lipomatoza inimii, sub epicard se află un strat gros de grăsime.

care înconjoară inima ca o teacă (fig.36 b). El infiltrează stroma miocardului, în special din zonele subepicardice, ceea ce duce la atrofia celulelor musculare. Lipomatoza este mai pronunțată în jumătatea dreaptă a inimii. Uneori are loc substituirea completă a peretelui ventriculului drept cu țesut adipos, în urma căreia poate surveni ruptura inimii.

Clasificarea obezității se bazează pe diferite principii și ia în considerație cauza, manifestările exterioare (tipurile de obezitate), gradul de depășire a masei "ideale" a corpului, modificările morfologice ale țesutului adipos (variantele obezității).

După principiul etiologic se disting formele primară și secundară de obezitate. Cauza *obezității primare* nu este cunoscută, de aceea ea se mai numește idiopatică. *Obezitatea secundară* este reprezentată de următoarele varietăți: 1) alimentară, cauzele căreia sunt alimentația dezechilibrată și hipodinamia; 2) cerebrală, se instalează în urma traumatismelor, tumorilor cerebrale, unor infecții neurotrope; 3) endocrină, reprezentată de un șir de sindroame (sindromul Frohlich și Itenco–Cushing, distrofia adipozo-genitală, hipogonadismul, hipotiroidismul); 4) ereditară, sub forma sindromului Laurence-Moon-Beadl și boala Gierke.

După manifestările exterioare se distinge tipul simetric (universal), superior, mediu și inferior de obezitate. În tipul simetric grăsimile se depozitează relativ uniform în diferite părți ale corpului. Tipul superior se caracterizează prin localizarea acumulărilor de grăsime cu predominanță în țesutul adipos subcutanat din regiunea feței, cefei, gâtului, centurii scapulare, glandelor mamare. În tipul mediu grăsimile se depun în țesutul adipos subcutanat al abdomenului în formă de "șorț", în tipul inferior – în regiunea coapselor și a gambelor.

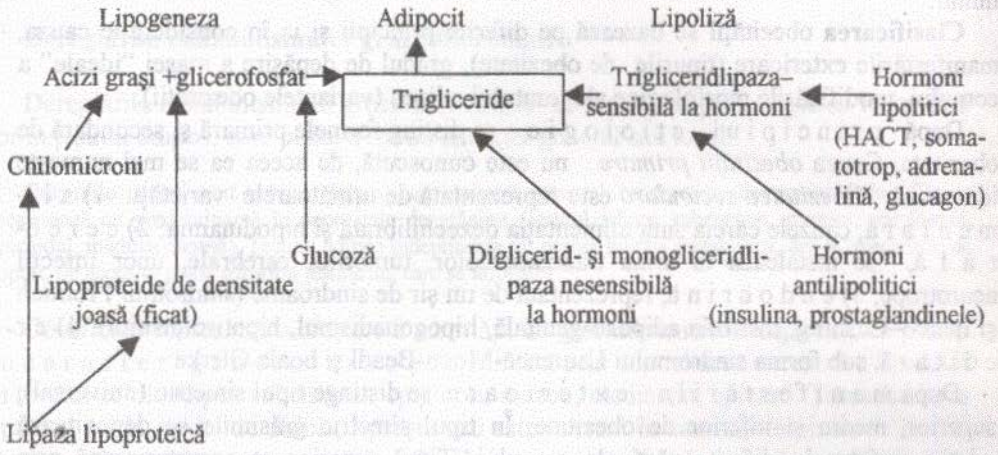
După nivelul de depășire a masei corporale "ideale" se disting câteva grade de obezitate: în obezitatea de gradului I surplusul masei corporale constituie 20-29%, de gradul II – 30-49 %, de gradul III – 50-99 % și de gradul IV – mai mult de 100 %.

Pentru caracterizarea modificărilor morfologice ale țesutului adipos în obezitate se iau în considerație numărul adipocitelor și dimnensiunile lor, în dependență de care se distinge varianta hipertrofică și hiperplastică de obezitate. În varianta hipertrofică celulele adipoase sunt mărite și conțin de cîteva ori mai multe trigliceride decât cele obișnuite, numărul adipocitelor rămânând nemodificat. Adipocitele sunt puțin sensibile la insulină, dar au o sensibilitate crescută la hormonii lipolitici: evoluția bolii este malignă. În *tipul hiperplastic* numărul adipocitelor este mărit (este cunoscut, că numărul de celule adipoase atinge maximumul în perioada pubertății și ulterior nu se schimbă), dar funcția adipocitelor nu este dereglată, tulburările metabolice lipsesc, evoluția bolii este benignă.

Cauzele și mecanismele evoluției obezității. Dintre cauzele obezității mai importante sunt alimentația dezechilibrată și hipodinamia, tulburările reglării nervoase (sistemul nervos central) și endocrine a metabolismului lipidic, factorii ereditari (familial-constituționali). Mecanismul nemijlocit al obezității constă în deplasarea echilibrului dintre lipogeneză și lipoliză în celula adipoasă în favoarea lipogenezei (schema V, p.76). După cum reiese din schema V, intensificarea lipogenezei, ca și diminuarea lipolizei, sunt legate nu numai de activitatea lipazei lipoproteice și de inhibarea lipazelor lipolitice, dar și de dereglarea proceselor de reglare hormonală în

favoarea hormonilor antilipolitici şi de starea metabolismului lipidic în intestine şi ficat.

Schema V. **Lipogeneza şi lipoliza în celula adipoasă**



Importanţa. Fiind o manifestare a unui şir de afecţiuni, obezitatea determină dezvoltarea unor complicaţii grave. Masa excesivă a corpului este de ex., unul din factorii de risc ai cardiopatiei ischemice.

Evoluţia obezităţii rar este favorabilă.

Un antipod al obezităţii este *caşexia* (de la gr. *kakos* – rău, *hexis* – stare), la baza căreia stă atrofia.

În cazurile de creştere localizată a cantităţii de ţesut celulo-adipos se constată *lipomatoze*, cel mai mare interes prezentându-l boala Dercum (lipomatosis dolorosa), în care în ţesutul adipos subcutanat al membrelor şi trunchiului apar depuneri nodulare dureroase de grăsimi, care amintesc lipoamele. La baza acestei boli stă o endocrinopatie poliglandulară. Creşterea locală a cantităţii de grăsimi este adesea o manifestare a proliferării ex vacuo a ţesutului adipos, când el substituie diferite ţesuturi şi organe în curs de atrofie (de ex., substituirea adipoasă a rinichilor sau a timusului în atrofia lor).

Un antipod al lipomatozelor sunt *lipodistrofiile regionale*, esenţa cărora constă în distrucţia focală a ţesutului celuloadipos şi dezintegrarea grăsimilor adeseori cu reacţie inflamatorie şi formare de lipogranuloame (de ex., lipogranulomatoza în paniculita recidivantă nesupurativă sau boala Weber-Christian).

Dereglările metabolismului colesterolului şi a esterilor lui

Dereglările metabolismului colesterolului şi ale esterilor lui stau la baza unei afecţiuni grave – *ateroscleroza.* În cadrul acestei boli are loc acumularea în intima arterelor nu numai a colesterolului şi a esterilor lui, dar şi a beta-lipoproteidelor cu densitate mică şi a proteinelor plasmei sângelui, procesul fiind favorizat de creşterea permeabilităţii vasculare. Substanţele macromoleculare, acumulate în pereţii vaselor,

duc la distrucţia intimei, se dezintegrează şi se supun saponificării. În urma acestor procese în intimă se formează detritus lipoproteic (*athere* – terci), proliferează ţesutul conjunctiv (*sklerosis* – întăritură) şi se formează placa fibroasă, care deseori stenozează lumenul vaselor (vezi "*Ateroscleroza*").

O distrofie ereditară, cauzată de dereglarea metabolismului colesterolului, este *xantomatoza hipercolesterolemică familială*. Ea se raportă la bolile de acumulare, deşi caracterul fermentopatiei nu este stabilit. Colesterolul se depozitează în piele, pereţii vaselor de calibru mare (se dezvoltă ateroscleroza), valvulele cardiace şi în alte organe.

DISTROFIILE STROMO-VASCULARE GLUCIDICE

Distrofiile stromo-vasculare glucidice pot fi cauzate de dereglarea echilibrului dintre glicoproteide şi glicozaminoglicani. Distrofia stromo-vasculară, condiţionată de tulburarea metabolismului *glicoproteidelor* poartă denumirea de *mixomatoză a ţesuturilor*. Esenţa ei constă în aceea că substanţele cromotrope se eliberează din legăturile lor cu proteinele şi se acumulează în special în substanţa interstiţială. Spre deosebire de intumescenţa mucoidă în această distrofie are loc substituirea fibrelor colagenice cu o masă mucoidă. Ţesutul conjunctiv propriu-zis, stroma organelor, ţesutul adipos şi cel cartilaginos devin tumefiate, translucide, cu aspect mixomatos, iar celulele lor – stelate sau cu prelungiri ciudate.

Cauza. Mixomatoza ţesuturilor de cele mai multe ori este cauzată de disfuncţia glandelor endocrine şi caşexie (de ex., edemul mixomatos sau mixedemul în insuficienţa tiroidei; mixomatoza structurilor conjunctive în caşexie de geneză diversă).

Evoluţia. Procesul poate fi reversibil, dar progresarea lui duce la lichefierea şi necroza ţesutului cu formarea unor cavităţi umplute cu mucus.

Importanţa funcţională a mixomatozei ţesuturilor depinde de gravitatea procesului, durata lui şi particularităţile ţesutului în care se produce distrofia.

Tulburările ereditare ale metabolismului glicozaminglicanilor (mucopolizaharidelor) sunt reprezentate de un grup mare de boli de acumulare – *mucopolizaharidozele*. Dintre ele o importanţă clinică majoră are *gargoilismul* sau *boala Pfaundler-Hurler*, caracterizată prin statură neproporţională, deformaţia craniului ("craniu masiv") şi a altor oase scheletice, malformaţii cardiace, hernie inghinală şi ombilicală, opacitate corneană, hepato- şi splenomegalie. Se consideră, că la baza mucopolizaharidozelor stă insuficienţa unui factor specific, care determină metabolismul glicozaminglicanilor.

DISTROFIILE MIXTE

Despre *distrofiile mixte* se vorbeşte în cazurile, când dereglările de metabolism se manifestă atât în parenchimul organelor şi ţesuturilor, cât şi în stromă şi pereţii vaselor organelor şi ţesuturilor. La acest nivel se manifestă, de obicei, dereglările metabolismului proteinelor complexe – cromoproteidelor, nucleoproteidelor şi lipoproteidelor[1], precum şi a mineralelor.

[1] Tulburările metabolismului lipoproteidelor sunt expuse în compartimentele despre pigmenţii lipidogeni şi distrofiile proteice şi lipidice.

DEREGLĂRILE METABOLISMULUI CROMOPROTEIDELOR (PIGMENTAŢIILE ENDOGENE)[1]

Cromoproteidele sunt proteine colorate sau *pigmenţi endogeni*, care joacă un rol important în viaţa organismului. Cromoproteidele participă la respiraţie (hemoglobina, citocromii), elaborarea secreţiilor (bila) şi a increţiilor (serotonina), protejează organismul de acţiunea energiei radiante (melanina), asigură completarea rezervelor de fier (feritina), echilibrul vitaminic (lipocromii) etc. Metabolismul cromoproteidelor este reglat de sistemul nervos vegetativ şi glandele endocrine, fiind în acelaşi timp strâns legat de funcţiile organelor hematopoietice şi ale sistemului fagocitelor mononucleare.

Clasificarea. Pigmenţii endogeni se subâmpart în trei grupuri: *hemoglobinogeni*, care reprezintă diferiţi derivaţi ai hemoglobinei, *proteinogeni* sau *tirozinogeni* legaţi cu metabolismul aminoacidului tirozina şi *lipidogeni* sau *lipopigmenţi*, care rezultă din metabolismul lipidelor.

Dereglările metabolismului pigmenţilor hemoglobinogeni

În condiţii normale hemoglobina suportă o serie de transformări ciclice, care asigură resinteza ei şi formarea unor produse necesare organismului. Aceste transformări sunt condiţionate de îmbătrânirea şi dezintegrarea eritrocitelor (hemoliza, eritrofagia), reînoirea permanentă a masei eritrocitare.

Produsele dezintegrării fiziologice a eritrocitelor şi hemoglobinei sunt pigmenţii *feritina, hemosiderina şi bilirubina.* În condiţii patologice hemoliza poate spori considerabil şi se poate produce atât în sângele circulant (intravascular), cât şi în focarele de hemoragii (extravascular). În aceste condiţii, pe lângă creşterea cantităţii de pigmenţi hemoglobinogeni obişnuiţi, pot apărea şi o serie de pigmenţi noi – *hematoidina, hematinele şi porfirina.*

Acumularea pigmenţilor hemoglobinogeni în ţesuturi poate genera diferite tipuri de pigmentaţii endogene ca manifestare a unui şir de boli şi stări patologice.

F e r i t i n a este o feroproteidă, care conţine până la 23 % de fier. Fierul feritinei este conjugat cu proteina apoferitină. În condiţii normale feritina conţine o grupă bisulfuroasă şi reprezintă forma neactivă (oxidată) a feritinei – feritina –SS. Carenţa de oxigen generează reducerea feritinei în forma ei activă – f e r i t i n a -SH, cu proprietăţi vasoparalitice şi hipotensive. După provenienţă se distinge feritina anabolică şi catabolică. Feritina anabolică se formează din fierul absorbit în intestine, iar cea catabolică – din fierul eritrocitelor hemolizate. Feritina (apoferitina) posedă proprietăţi antigenice. La acţiunea ferocianurii de potasiu şi a acidului clorhidric (metoda Perls) dă reacţia albastrului de Berlin (formarea ferocianurii de fier) şi poate fi identificată cu ajutorul antiserului specific la examenul imunofluorescent. O cantitate mare de feritină se conţine în ficat (depozit de feritină), splină, măduva osoasă şi ganglionii limfatici, unde metabolismul ei este legat de sinteza hemosiderinei, hemoglobinei şi citocromilor.

În c o n d i ţ i i p a t o l o g i c e poate creşte conţinutul de feritină în ţesuturi şi în sânge. Creşterea nivelului de feritină în ţesuturi se observă în *hemosideroză*, deoarece polimerizarea feritinei duce la formarea hemosiderinei. Prin *feritinemie* se explică ireversibilitatea şocului, însoţit de colaps vascular, deoarece feritina –SH este antagonista adrenalinei.

---

[1] Afară de pigmentaţii endogene există şi pigmentaţii exogene (vezi "Bolile profesionale).

H e m o s i d e r i n a se formează în urma scindării hemului şi este un polimer al feritinei. Ea reprezintă hidroxid de fier coloidal, asociat cu proteinele, glicozaminglicanii şi lipidele celulei. Sinteza granulelor de hemosiderină are loc în siderozomii, conţinuţi în celule speciale numite *sideroblaşti* (fig.37). Sideroblaştii pot fi atât de origine mezenchimală, cât şi epitelială. Hemosiderina se conţine în celulele reticulare şi endoteliale ale splinei, ficatului, măduvei osoase, ganglionilor limfatici. În substanţa intercelulară hemosiderina este supusă fagocitozei de către siderofagi.

Prezenţa fierului în hemosiderină face posibilă identificarea ei cu ajutorul unor reacţii specifice. Formarea albastrului de Berlin (reacţia Perls), albastrului de Turnbull (tratarea secţiunii cu sulfură de amoniu, iar apoi cu fericianură de potasiu şi acid clorhidric). Reacţiile pozitive la fier deosebesc hemosiderina de alţi pigmenţi asemănători (hemomelanina, lipofuscina, melanina).

În condiţii patologice se observă formarea excesivă de hemosiderină – **hemosideroza,** ce poate avea caracter generalizat sau localizat.

Hemosideroza generalizată sau *difuză* are loc la dezintegrarea intravasculară a eritrocitelor (hemoliză intravasculară) şi se întâlneşte în bolile sistemului hematopoietic (anemii, hemoblastoze), în intoxicaţii cu toxine hemolitice, unele boli infecţioase (febră recurentă, bruceloză, malarie etc.), transfuzii de sânge incompatibil, rhezus-conflict ş.a.

Eritrocitele dezintegrate, fragmentele lor şi hemoglobina sunt utilizate la formarea hemosiderinei. Sideroblaşti devin elementele reticulare, endoteliale şi histiocitare ale splinei, ficatului, măduvei osoase, ganglionilor limfatici, precum şi celulele epiteliale ale ficatului, rinichilor, plămânilor, glandelor sudoripare şi salivare. Deşi se formează un număr mare de siderofagi, ei nu reuşesc să fagociteze conţinutul sporit de hemosiderină din substanţa intercelulară. În consecinţă fibrele colagene şi elastice se îmbibă cu fier, iar splina, ficatul, măduva osoasă şi ganglionii limfatici capătă o nuanţă brună-ruginie.

O manifestare particulară a hemosiderozei generalizate este h e m o c r o m a t o z a, care poate fi primară (ereditară) sau secundară.

Hemocromatoza primară este o maladie ereditară de sine stătătoare din grupul boli-

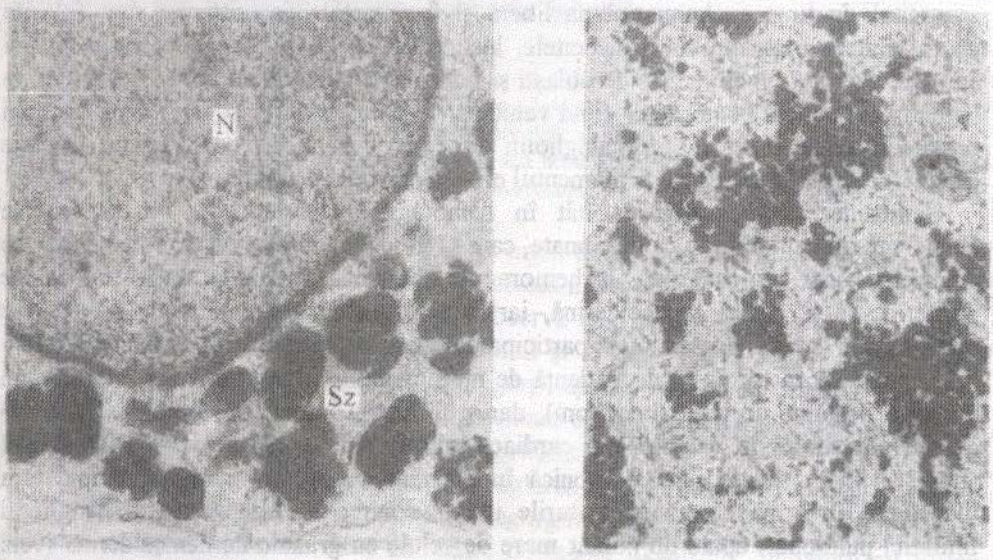


Fig. 37. Sideroblast. Nucleu mare (N), fâşie îngustă de citoplasmă cu un număr mare de siderozomi (Sz). Microfotoelectronogramă. X 20000.

Fig. 38. Hemosideroza plămânilor. Citoplasma histiocitelor şi a epiteliului alveolar (sideroblaştilor şi siderofagilor) e încărcată cu granule de pigment.

lor de acumulare, care se transmite ca un caracter dominant autosomal şi este cauzată de deficienţa înnăscută a unor fermenţi din intestinul subţire. Astfel are loc absorbţia excesivă a fierului alimentar şi depozitarea lui în organe sub formă de hemosiderină, metabolismul fierului eritrocitar nefiind dereglat. Astfel, nivelul de fier în organism creşte de zeci de ori, atingând 50-60 gr. Se dezvoltă hemosideroza ficatului, pancreasului, organelor endocrine, inimii, glandelor salivare şi sudoripare, mucoasei intestinale, retinei oculare şi chiar a membranelor sinoviale; concomitent creşte conţinutul de *feritină* în organe. În piele şi retină se măreşte cantitatea de *melanină*, din cauza afectării sistemului endocrin şi tulburării proceselor de reglare a melanogenezei. Simptomele cardinale ale bolii sunt *coloraţia bronzată a pielii, diabetul zaharat (diabetul bronzat) şi ciroza pigmentară a ficatului.* Este posibilă şi cardiomiopatia pigmentară cu insuficienţă cardiacă progresivă.

Hemocromatoza secundară este o afecţiune, care se dezvoltă în legătură cu insuficienţa dobândită a sistemelor enzimatice, care asigură metabolismul fierului alimentar. Cauzele acestei insuficienţe poate fi pătrunderea excesivă a fierului pe cale alimentară (preparate care conţin fier), rezecţia stomacului, alcoolismul cronic, transfuzii repetate de sânge, hemoglobinopatiile (boli ereditare, determinate de dereglarea sintezei hemului sau globinei). În hemocromatoza secundară nivelul de fier este crescut nu numai în ţesuturi, dar şi în serul sanguin. Acumularea exagerată a hemosiderinei şi a feritinei în ficat, pancreas şi inimă duce la *ciroză hepatică, diabet zaharat şi cardiomiopatie.*

Hemosideroza locală apare în cazurile de dezintegrare extravasculară a eritrocitelor (hemoliză extravasculară), adică în focarele de hemoragii. Eritrocitele extravazate pierd hemoglobina şi se transformă în nişte corpusculi palizi rotunzi ("umbre" de eritrocite), în timp ce hemoglobina liberă şi fragmentele de eritrocite sunt folosite pentru sinteza pigmentului. Leucocitele, histiocitele, celulele reticulare, endoteliul şi epiteliul exercită funcţiile de sideroblaşti şi siderofagi. Siderofagii pot să persiste timp îndelungat pe locul hemoragiei, fiind vehiculaţi adesea cu limfa în ganglionii limfatici proximali, unde se reţin. Limfoganglionii respectivi capătă o culoare ruginie. O parte de siderofagi se dezintegrează, pigmentul eliberat fiind fagocitat din nou.

Hemosiderina se formează atât în hemoragiile neînsemnate, cât şi în cele abundente. În hemoragiile neînsemnate, care se produc mai frecvent prin diapedeză, se depistează doar hemosiderina. În hemoragiile abundente în ţesuturile vii din zonele periferice se formează hemosiderină, iar în centrul hematomului, unde autoliza se produce fără accesul oxigenului şi participarea celulelor, apar cristale de hematoidină.

Hemosideroza locală în dependenţă de mecanismul declanşator poate cuprinde nu numai o porţiune de ţesut (hematom), dar şi un organ întreg. De exemplu, hemosideroza plămânilor în valvulopatia cardiacă mitrală reumatismală, cardioscleroză ş.a. (fig. 38, p.79). Staza venoasă cronică în plămâni duce la hemoragii multiple prin diapedeză, în urma cărora în septurile interalveolare, alveole, vasele şi ganglionii limfatici pulmonari apare un număr mare de celule cu granule de hemosiderină (vezi *Hiperemia venoasă*).

Bilirubina este cel mai important pigment biliar. Formarea ei începe în sistemul histiocitar-macrofagal ca urmare a descompunerii hemoglobinei şi desprinderii de la ea a hemului. Hemul pierde fierul şi se transformă în biliverdină, la reducerea căreia se formează bilirubină în complex cu proteinele

Hepatocitele efectuează captarea pigmentului, conjugarea lui cu acidul glucuronic şi excreţia în capilarele biliare. Bilirubina ajunge cu bila în intestin, unde o parte se reabsoarbe şi pătrunde din nou în ficat, iar alta se elimină cu materiile fecale sub formă de stercobilină şi cu urina sub formă de urobilină. În mod normal bilirubina se întâlneşte în stare solubilă în bilă şi în cantităţi mici în plasma sanguină.

Bilirubina în stare pură prezintă cristale roşii-gălbui, nu conţin fier. Pentru identificarea bilirubinei se foloseşte reacţia bazată pe capacitatea pigmentului de a se oxida uşor şi de a forma produse colorate diferit. Astfel, în reacţia Gmelin fiind tratată cu acid azotic concentrat bilirubina dă la început o culoare verde, apoi albastră sau purpurie.

Dereglarea metabolismului bilirubinei vizează atât sinteza, cât şi excreţia acesteia. Ca rezultat creşte nivelul de bilirubină în plasma sângelui şi apare coloraţia galbenă a pielii, sclerelor, mucoaselor, seroaselor şi a organelor interne – icterul.

Mecanismele dezvoltării icterului sunt variate ceea ce permite a distinge trei varietăţi de ictere: suprahepatic (hemolitic), hepatic (parenchimatos) şi subhepatic (mecanic).

Icterul suprahepatic (hemolitic) se caracterizează prin creşterea producţiei de bilirubină ca urmare a distrugerii excesive a eritrocitelor. În aceste condiţii ficatul produce mai multă bilirubină decât în normă, şi din cauza captării ei insuficiente de către hepatocite, nivelul acesteia în sânge rămâne crescut. Icterul hemolitic se observă în infecţii (sepsis, malarie, febra recurentă) şi intoxicaţii (toxine hemolitice), în conflicte izoimune (boala hemolitică a nou-născutului, transfuzii de sânge incompatibil) şi autoimune (hemoblastoze, afecţiuni sistemice ale ţesutului conjunctiv). Poate apărea şi în hemoragii abundente, infarcte hemoragice cu pătrunderea excesivă a bilirubinei în sânge din focarul de distrugere a eritrocitelor, în care pigmentul biliar se evidenţiază sub formă de cristale. Formarea bilirubinei în hematoame le schimbă culoarea.

Icterul hemolitic poate fi condiţionat de diferite defecte ale eritrocitelor, aşa ca fermentopatiile ereditare (microsferocitoza, ovalocitoza), hemoglobinopatiile sau hemoglobinozele (talasemia sau hemoglobinoza–F; anemia cu celule falciforme sau hemoglobinoza–S), hemoglobinuria paroxistică nocturnă, aşa-numitele ictere de şuntare (în deficitul de vitamina B_{12}, unele anemii hipoplastice ş.a.).

Icterul hepatic (parenchimatos) apare în urma lezării hepatocitelor, din care cauză se dereglează procesul de captare de către acestea a bilirubinei, conjugarea ei cu acidul glucuronic şi excreţia. Astfel de icter se observă în hepatita acută şi cronică, ciroza hepatică, leziuni medicamentoase ale ficatului şi autointoxicaţii (de ex., în sarcină) însoţite de colestază intrahepatică. Un grup aparte reprezintă *icterele hepatice fermentopatice* întâlnite în hepatozele pigmentare ereditare, în care se dereglează una din etapele metabolismului intrahepatic al bilirubinei.

Icterul subhepatic (mecanic) apare la dereglarea permeabilităţii căilor biliare, ceea ce periclitează excreţia bilei şi determină regurgitaţia ei. Acest icter este generat de blocarea scurgerii bilei din ficat de către obstacole localizate în interiorul căilor biliare sau în afara lor, fenomen întâlnit în litiaza biliară, cancerul căilor biliare, capului de pancreas şi papilei duodenale, în atrezia (hipoplazia) căilor biliare, metastaze în ganglionii limfatici periportali şi ficat. În caz de stază biliară în ficat apar focare de necroză cu substituirea lor ulterioară cu ţesut conjunctiv şi instalarea cirozei (*ciroză biliară secundară*). Staza bilei duce la dilatarea căilor biliare şi ruperea

capilarelor biliare. Se dezvoltă *colemia*, însoțită de coloraţia intensă a pielii şi semne de intoxicaţie generală, cauzate de acţiunea acizilor biliari din sânge (*colalemie*). Intoxicarea reduce capacitatea de coagulare a sângelui, favorizând apariţia hemoragiilor multiple (*sindrom hemoragic*). Autointoxicarea duce la lezarea rinichilor, dezvoltarea insuficienţei hepato-renale.

H e m a t o i d i n a este un pigment care nu conţine fier cristalele căruia au aspect de plăci rombice sau ace de culoare portocalie, mai rar granule. Rezultă din descompunerea intracelulară a eritrocitelor şi a hemoglobinei, dar spre deosebire de hemosiderină nu rămâne în celule şi după moartea acestora poate fi depistat în masele necrotice. După compoziţia chimică este identică cu bilirubina.

Aglomerări de hematoidină se întâlnesc în hematoame vechi şi infarcte în curs de cicatrizare, de regulă în zonele centrale ale focarelor hemoragice, departe de ţesuturile vii.

H e m a t i n e l e reprezintă forma oxidată a hemului şi se formează la hidroliza oxihemoglobinei. Au aspect de cristale rombice sau granule negre, ce dau birefringenţă în lumina polarizată (sunt anizotrope), conţin fier în stare legată.

În ţesuturi au fost depistate următoarele hematine: hemomelanina (pigmentul malaric), hematina clorhidrică (hemina) şi pigmentul cu formol. Proprietăţile histochimice ale acestor pigmenţi sunt identice.

Hemomelanina (pigmentul malaric) se formează din grupul prostetic al hemoglobinei sub acţiunea plasmodiilor malariei, care parazitează în eritrocite. În malarie se dezvoltă *hemomelanoza*, întrucât pigmentul malaric după distrugerea eritrocitelor nimereşte în sânge şi este fagocitat de macrofagii splinei, ficatului, măduvei osoase, ganglionilor limfatici, creierului (în coma malarică). Aceste organe capătă o culoare brună-negricioasă, şi în ele de rând cu pigmentul malaric se depozitează şi hemosiderina.

Hematina clorhidrică (hemina) se întâlneşte în eroziunile şi ulcerele gastrice, rezultând din acţiunea fermenţilor sucului gastric şi a acidului clorhidric asupra hemoglobinei. Zona defectului mucoasei gastrice capătă o culoare brună-neagră.

P i g m e n t u l c u f o r m o l se întâlneşte sub formă de ace sau granule de culoare brună-neagră în ţesuturile fixate cu formalină acidă (acest pigment nu se formează dacă pH-ul formalinei este mai mare de 6,0). Este considerat un derivat al hematinei.

P o r f i r i n e l e sunt precursoarele grupului prostetic al hemoglobinei, având ca şi hemul un nucleu tetrapirolic, însă lipsit de fier. După natura chimică porfirinele se aseamănă cu bilirubina: sunt solubile în cloroform, eter, piridină. Metoda de identificare a porfirinelor se bazează pe însuşirea soluţiilor acestor pigmenţi de a da o fluorescenţă roşie sau portocalie în lumina ultravioletă (pigmenţi fluorescenţi). În mod normal se depistează cantităţi mici de porfirine în sânge, urină şi ţesuturi. Ele au proprietatea de a mări sensibilitatea organismului, în special a pielii, la lumină şi sunt antagonistele melaninei.

La d e r e g l a r e a m e t a b o l i s m u l u i p o r f i r i n e l o r apar p o r f i r i i l e, caracterizate prin creşterea nivelului de pigment în sânge (porfirinemia) şi urină (porfirinuria), sporirea considerabilă a sensibilităţii la razele ultraviolete (fotofobie, eritem, dermatită). Se distinge porfiria dobândită şi congenitală.

Porfiria dobândită se observă în intoxicaţii (cu plumb, sulfazol, barbiturice), avitaminoze (pelagra), anemia pernicioasă, unele afecţiuni ale ficatului. Se manifestă prin dereglarea funcţiei sistemului nervos, hipersensibilitate la lumină, uneori icter, pigmentaţia pielii, cantităţi mari de porfirine în urină.

Porfiria congenitală este o boală ereditară rară. La dereglarea sintezei porfirinei în eritroblaşti (insuficienţa uroporfirinogenului III – cosintetaza) se dezvoltă forma eritropoietică a porfiriei, iar la dereglarea sintezei porfirinei în celulele hepatice (insuficienţa uroporfirinei III – cosintetaza) – forma hepatică.

În *forma eritropoietică* a porfiriei apare anemia hemolitică, se afectează sistemul nervos şi tractul gastrointestinal (vomă, diaree). Porfirinele se acumulează în splină, oase şi dinţi, care capătă o culoare cafenie, în urină care devine galbenă-roşie. În *forma hepatică* a porfiriei ficatul este mărit, de culoare cenuşie-brună, în hepatocite se observă steatoză, depuneri de porfirine şi hemosiderină.

Dereglările metabolismului pigmenţilor proteinogeni (tirozinogeni)

Din *pigmenţii proteinogeni (tirozinogeni)* fac parte melanina, pigmentul granulelor celulelor enterocromafine şi adrenocromul. Acumularea acestor pigmenţi în ţesuturi poate fi o manifestare a unui şir de afecţiuni.

M e l a n i n a (de la grec. *melas* – negru) este un pigment brun-negru foarte răspândit, care determină coloraţia pielii, părului, ochilor. Dă reacţie argentafină pozitivă, deoarece posedă capacitatea de a reduce argintul din soluţia amoniacală de nitrat de argint până la argint metalic. Această metodă oferă posibilitatea de a diferenţia histochimic melanina în ţesuturi de alţi pigmenţi.

Melanina se sintetizează din tirozină în celulele ţesutului melanoformator – *melanocite*, care au origine neuroectodermală. Precursorii lor sunt melanoblaştii (fig.39).

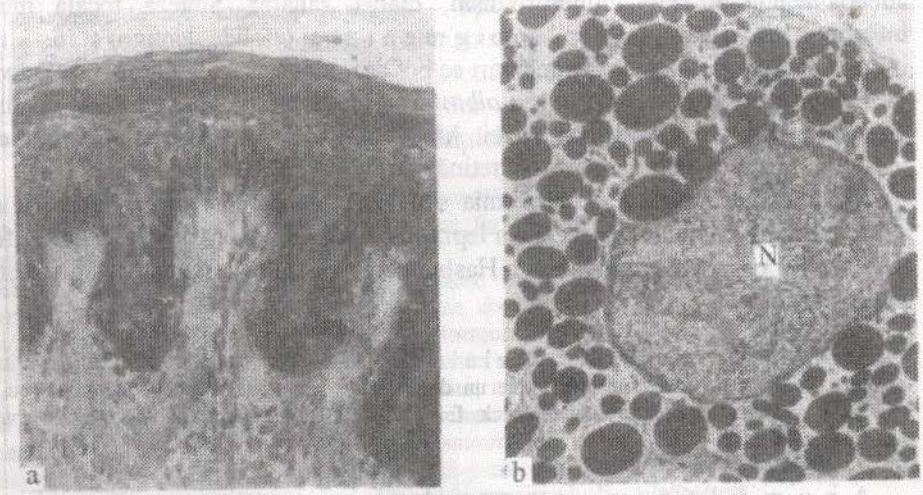


Fig. 39. Pielea în boala Addison.

a – aglomerări de melanocite în stratul bazal al epidermului; dermul conţine mulţi melanofagi; b – melanocit din piele. Citoplasma conţine mulţi melanozomi. N – nucleul. Microfotoelectronogramă. X 10000.

Sub acțiunea tirozinazei în melanozomii melanocitelor din tirozină se formează dioxifenilalanina (DOPA) sau promelanina, care se polimerizează în melanină. Celulele care fagocitează melanina se numesc *melanofagi*. Melanocitele şi melanofagii sunt prezente în epiderm, derm, irisul şi retina oculară, în leptomeninge. Conținutul melaninei în piele, retină şi iris depinde de particularitățile individuale şi rasiale şi oscilează în diferite perioade ale vieții. Un rol important în reglarea *melanogenezei* îl au sistemul nervos central şi glandele endocrine. Sinteza melaninei este stimulată de hormonul melanostimulator secretat de hipofiză, de ACTH, hormonii sexuali, mediatorii sistemului nervos simpatic şi este inhibată de melatonină şi mediatorii sistemului parasimpatic. Formarea melaninei este stimulată de razele ultraviolete, ceea ce explică bronzarea pielii ca o reacție biologică adaptativă de protecție.

Dereglările metabolismului melaninei se manifestă prin formarea excesivă sau prin dispariția ei. Aceste tulburări pot avea un caracter generalizat sau local şi pot fi dobândite sau congenitale.

Hipermelanoza dobândită generalizată (melanodermia) (fig.39) este deosebit de frecventă şi manifestă în boala Addison, cauzată de afectarea suprarenalelor (tuberculoasă sau tumorală). Hiperpigmentația pielii în această boală se datorează nu atât sintezei melaninei din tirozină şi DOPA în loc de adrenalină, cât intensificării producției de ACTH ca răspuns la scăderea nivelului de adrenalină în sânge. ACTH-ul stimulează sinteza de melanină, iar în melanocite creşte numărul de melanozomi. Melanodermia se mai întâlneşte în tulburări endocrine (hipogonadism, hipopituitarism), avitaminoze (pelagră, scorbut), caşexie, intoxicații cu hidrocarburi.

Hipermelanoza congenitală generalizată (xerodermia pigmentară) ține de sensibilitatea crescută a pielii la razele ultraviolete şi se manifestă prin pigmentația maculoasă a pielii cu hipercheratoză şi edem.

Melanoze dobândite locale sunt melanoza intestinului gros, întâlnită la pacienții suferinzi de constipație cronică, zonele hiperpigmentate ale pielii (*acantosis nigra*) în adenoamele hipofizare, hipertiroidism, diabet zaharat. Sinteza focală intensă a melaninei se observă în petele pigmentare (efelide, lentigo) şi în nevii pigmentari. Din nevii pigmentari se pot dezvolta tumori maligne – *melanoamele.*

Hipomelanoza generalizată sau *albinismul* (de la lat. *albus* – alb) este condiționată de insuficiența ereditară a tirozinazei. Albinismul se manifestă prin absența melaninei în bulbii piloşi, epiderm şi derm, în retină şi iris.

Hipomelanoza focală (leucodermia sau vitiligo) apare în urma tulburării reglării neuroendocrine a melanogenezei (în lepră, hiperparatiroidism, diabet zaharat), formării anticorpilor contra melaninei (guşa Hashimoto), leziunilor inflamatorii şi necrotice ale pielii (în sifilis).

Pigmentul granulelor celulelor enterocromafine, dispersat în diferite sectoare ale tractului gastrointestinal, este un derivat al triptofanului. Poate fi identificat cu ajutorul reacției argentafine, reacției cromafine Falck; formarea pigmentului se datorează sintezei *serotoninei* şi *melatoninei.*

Acumularea granulelor, care conțin pigmentul celulelor enterocromafine, se constată permanent în tumorile din astfel de celule, numite *carcinoide.*

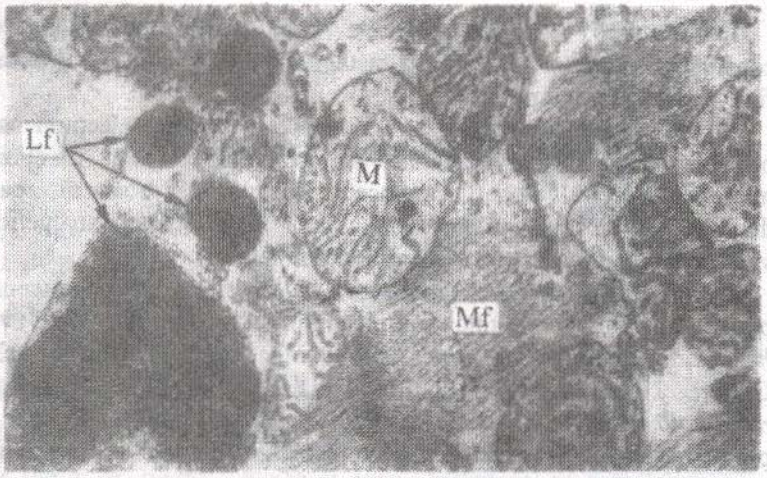


Fig. 40. Lipofuscină (Lf) în cardiomiocit, legată intim de mitocondrii (M). Mf – miofibrile. Microfotoelectronogramă. X 210000.

A d r e n o c r o m u l este un produs de oxidare a adrenalinei; se întâlneşte sub formă de granule în celulele medulosuprarenalelor. Dă o reacţie cromafină specifică datorită capacităţii de a se colora cu acid cromic şi de a reduce bicromatul. Natura pigmentului este puţin studiată.

P a t o l o g i a dereglărilor metabolismului adrenocromului nu este studiată.

Dereglările metabolismului pigmenţilor lipidogeni (lipopigmenţilor)

Din acest grup fac parte pigmenţii lipoproteici: lipofuscina, pigmentul insuficienţei vitaminei E, ceroidul şi lipocromii. Lipofuscina, pigmentul insuficienţei vitaminei E şi ceroidul au proprietăţi fizice şi chimice (histochimice) identice, datorită cărui fapt sunt consideraţi variante ale aceluiaşi pigment – *lipofuscina*. În prezent lipofuscină se consideră doar lipopigmentul celulelor parenchimatoase şi nervoase, iar pigmentul insuficienţei vitaminei E – varietate de lipofuscină. *Ceroid* se numeşte lipopigmentul celulelor mezenchimale, în special a macrofagilor.

P a t o l o g i a metabolismului lipopigmenţilor este variată.

L i p o f u s c i n a este o glicolipoproteidă. Se prezintă sub formă de granule de culoare aurie sau brună, la microscopul electronic – granule electronoopace (fig.40), înconjurate de o membrană trilamelară, care conţine structuri mielinice.

Lipofuscina se produce prin autofagie în câteva stadii. Granulele primare sau granulele-propigment apar perinuclear în zonele unde procesele metabolice decurg cel mai intens. Ele conţin fermenţi mitocondriali şi ribozomali (metaloflavoproteide, citocromi), ataşaţi la lipoproteidele membranare. Granulele-propigment pătrund în complexul lamelar, unde se produce sinteza granulelor de *lipofuscină imatură*, care este sudanofilă, PAS-pozitivă, conţine fier, uneori cupru, dă o autofluorescenţă galben-deschisă în lumina ultravioletă. Granulele de pigment imatur se deplasează în zona periferică a celulei unde sunt absorbite de lizozomi; apare *lipofuscina matură*, care posedă activitate înaltă de ferment lizozomal. Granulele devin brune, stabil sudanofile, PAS-pozitive, lipsite de fier, autofluorescenţa – roşie-brună. Lipofuscina acumulată în lizozomi se transformă în corpi reziduali – *telolizozomi*.

În condiţii patologice conţinutul de lipofuscină în celule poate creşte considerabil. Această dereglare a metabolismului se numeşte **lipofuscinoză.** Ea poate fi secundară şi primară (ereditară).

Lipofuscinoza secundară se dezvoltă în senilitate, afecţiuni caşectizante (atrofia brună a miocardului, ficatului), la creşterea efortului funcţional (lipofuscinoza miocardului în valvulopatii cardiace, a ficatului – în boala ulceroasă a stomacului şi duodenului), la folosirea excesivă a unor medicamente (analgetice), în insuficienţa vitaminei E (pigmentul insuficienţei vitaminei E).

Lipofuscinoza primară (ereditară) se caracterizează prin acumularea selectivă a pigmentului în celulele unui anumit organ sau sistem. Ea poate evolua sub formă de *hepatoză ereditară* sau *hiperbilirubinemie benignă* (sindroamele Dubin-Johnson, Gilbert, Criger-Najjar) cu lipofuscinoză selectivă a hepatocitelor, şi *lipofuscinoza neuronală* (sindromul Bielschowsky-Jansky, Spielmeyer-Sjogren, Caffey) în care pigmentul se acumulează în celulele nervoase, fenomen însoţit de scăderea capacităţii intelectuale, convulsii, tulburări de vedere.

Ceroidul se formează în macrofagi prin heterofagie în cursul resorbţiei lipidelor sau a unui material care conţine lipide; baza ceroidului o constituie lipidele la care se asociază secundar proteinele. Vacuolele heterofagice (lipofagozomii) se formează prin endocitoză. Lipofagozomii se transformă în lizozomi secundari (lipofagolizozomi). Lipidele nu sunt dezintegrate de fermenţii lizozomali şi rămân în lizozomi, formând corpii reziduali – telolizozomii.

În patologie ceroidul se formează mai ales în necroza ţesuturilor, în caz dacă oxidarea lipidelor este stimulată de hemoragie (din această cauză în trecut ceroidul era numit hemofuscină, ceea ce este incorect) sau dacă lipidele sunt prezentate în aşa cantităţi, încât autooxidarea lor începe înaintea dezintegrării.

Lipocromii sunt lipide, care conţin carotenoizi – sursa de formare a vitaminei A. Lipocromii imprimă culoare galbenă ţesutului celuloadipos, cortexului adrenal, serului sanguin, corpului galben ovarian. Identificarea lor se bazează pe detectarea carotenoizilor (reacţii de culoare cu acizi, fluorescenţă verde în lumina ultravioletă).

În condiţii patologice se poate observa acumularea excesivă a lipocromilor. De ex., în diabetul zaharat pigmentul se acumulează nu numai în ţesutul celuloadipos, dar şi în

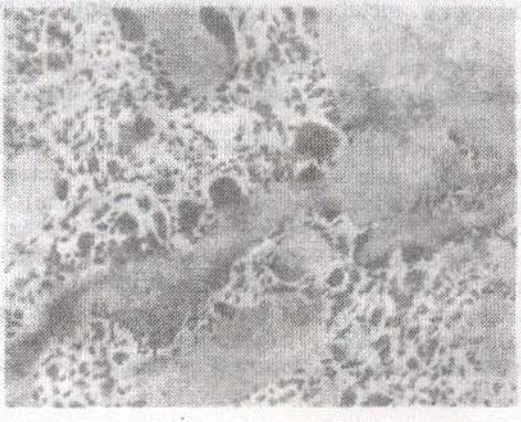


Fig. 41. Gută. Depuneri de săruri ale acidului uric în jurul cărora se observă o reacţie inflamatorie gigantocelulară pronunţată.

piele, oase ca rezultat al tulburării grave a metabolismului lipidelor şi vitaminelor. În caz de caşectizare rapidă şi pronunţată se produce condensarea lipocromilor în ţesutul celuloadipos, care devine galben-brun.

DEREGLĂRILE METABOLISMULUI NUCLEOPROTEIDELOR

Nucleoproteidele sunt constituite din proteine şi acizi nucleici (acidul dezoxiribonucleic – AND şi ribonucleic – ARN). AND-ul se evidenţiază prin metoda Feulgen, iar ARN-ul – prin reacţia Brachet. Sinteza endogenă şi pătrunderea nucleoproteidelor cu alimentele (metabolismul purinic) sunt echilibrate de scindarea şi eliminarea produselor finale ale metabolismului nucleic – acidului uric şi a sărurilor lui, mai ales prin rinichi.

În dereglarea metabolismului nucleoproteidelor şi formarea excesivă de acid uric sărurile lui pot să se depoziteze în ţesuturi, ceea ce se observă în gută (podagră), litiaza renală şi infarctul uratic.

Guta sau **podagra** (de la gr. *podos* – picior şi *agra* – prindere) se caracterizează prin depozitarea periodică în articulaţii a uratului de sodiu, însoţită de accese de dureri. La bolnavi se constată creşterea nivelului de săruri ale acidului uric în sânge (hiperuricemie), şi în urină (hiperuricurie). Sărurile se depun, de obicei, în membrana sinovială şi cartilajele articulaţiilor mici ale mâinilor şi picioarelor, articulaţiilor tibio-tarsiene şi a genunchilor, în tendoane şi capsulele articulare, în cartilajul pavilioanelor urechilor. Ţesuturile, în care se depun săruri sub formă de cristale sau mase amorfe, se necrotizează. În jurul depunerilor de săruri, ca şi a focarelor de necroză, se dezvoltă o reacţie inflamatorie granulomatoasă cu aglomerare de celule gigante (fig.41). Pe măsura creşterii depozitărilor de săruri şi proliferării ţesutului conjunctiv în jurul lor se formează noduli gutoşi (*tophi urici*), articulaţiile se deformează. Leziunile rinichilor în gută constau în apariţia unor aglomerări de acid uric şi urat de sodiu în tubii renali cu obturaţia lumenului lor, declanşarea proceselor inflamatorii şi atrofice secundare (*rinichi gutos*).

În majoritatea cazurilor apariţia podagrei este cauzată de tulburări înnăscute ale metabolismului (*guta primară*), drept dovadă servind caracterul ei familial, totodată au importanţă particularităţile alimentaţiei, utilizarea unor cantităţi mari de proteine animale. Mai rar guta este o complicaţie a altor afecţiuni, de ex., a nefrocirozei, bolilor sistemului sanguin (*guta secundară*).

Litiaza renală, ca şi guta, poate fi cauzată de dereglările metabolismului purinic, deci poate fi o manifestare a diatezei urice. În rinichi şi căile urinare se formează cu preponderenţă sau în exclusivitate uraţi (vezi *Nefrolitiaza*).

Infarctul uratic se întâlneşte la nou-născuţi, care au trăit cel puţin două zile şi se manifestă prin depozitarea în tubii renali şi colectori a unor mase amorfe de uraţi de sodiu şi amoniu. Depunerile de săruri ale acidului uric apar pe secţiunea rinichiului sub formă de fâşii galbene-roşiatice, care converg la nivelul papilelor stratului medular al rinichiului. Apariţia infarctului uratic este legată cu metabolismul intens în primele zile de viaţă ale nou-născutului şi reflectă adaptarea rinichilor la condiţiile noi de existenţă.

DEREGLĂRILE METABOLISMULUI MINERAL (DISTROFIILE MINERALE)

Substanţele minerale intră în compoziţia elementelor structurale ale celulelor şi ţesuturilor, precum şi în componenţa fermenţilor, hormonilor, vitaminelor, pigmenţilor, complexelor proteice. Ele sunt biocatalizatori, care participă în diferite procese metabolice, joacă un rol important în menţinerea echilibrului acido-bazic şi asigură în mare măsură activitatea vitală a organismului.

Substanţele minerale în ţesuturi se identifică prin metodele microincinerării în combinaţie cu histospectrografie. Cu ajutorul autoradiografiei se poate studia localizarea în ţesuturi a elementelor introduse în organism sub formă de izotopi. Pentru detectarea elementelor eliberate din legăturile cu proteinele şi care se depun în ţesuturi, se utilizează şi metode histochimice obişnuite.

Importanţă practică prezintă dereglările metabolismului calciului, cuprului, potasiului şi fierului.

Dereglările metabolismului calciului

Calciul este implicat în procesele de permeabilitate a membranelor celulare, de excitabilitate a plăcilor neuromusculare, de coagulare a sângelui, de reglare a stării acido-bazice şi de formare a scheletului etc.

Calciul este *absorbit* cu alimentele sub formă de fosfaţi în partea superioară a intestinului subţire, mediul acid al căruia asigură absorbţia. O mare importanţă pentru absorbţia calciului în intestine are vitamina D, care catalizează formarea sărurilor fosforice solubile ale calciului. În *utilizarea* calciului (în sânge, ţesuturi) au importanţă coloizii proteici şi PH-ul sângelui. În concentraţie liberă calciul se reţine în sânge şi lichidul tisular (0,25 – 0,3 mmol/l). Cea mai mare parte a calciului se conţine în oase (*depozit* de calciu), unde sărurile de calciu sunt legate cu componenta organică a ţesutului osos. În substanţa compactă a oaselor calciul este relativ stabil, iar în substanţa spongioasă a epifizelor şi metafizelor este labil. Dizolvarea osului şi eliminarea calciului se manifestă în unele cazuri prin resorbţia lacunară, iar în altele prin aşa-numita resorbţie sinusală sau resorbţia netedă. *Resorbţia lacunară* a osului se efectuează cu ajutorul celulelor-osteoclaste; în resorbţia sinusală ca şi în resorbţia netedă, are loc dizolvarea osului fără participarea celulelor, se formează "ţesut osos lichid". În ţesuturi calciul se identifică prin metoda impregnării argentice Koss. Aportul calciului cu alimentele şi din depozite este echilibrat de excreţia lui prin intestinul gros, rinichi, ficat (cu bila) şi unele glande.

Reglarea metabolismului calciului se efectuează pe cale neurohormonală, rolul de frunte revenindu-le glandelor paratiroide (parathormonul) şi glandei tiroide (calcitonina). În hipofuncţia glandelor paratiroide (parathormonul stimulează mobilizarea calciului din oase), ca şi în hiperproducţia calcitoninei (calcitonina favorizează trecerea calciului din sânge în ţesutul osos) conţinutul calciului în sânge scade; hiperfuncţia glandelor paratiroide ca şi producţia insuficientă de calcitonină, din contra, favorizează mobilizarea calciului din oase şi hipercalcemia.

Dereglările metabolismului calciului poartă denumirea de *calcinoză, distrofie calcaroasă* sau *calcificare* şi sunt generate de precipitarea sărurilor de calciu din soluţii şi depozitarea lor în celule sau substanţa intercelulară. Matrice a calcificării pot fi mitocondriile şi lizozomii celulelor, glicozaminglicanii substanţei fundamentale, fibrele colagene sau elastice. Se disting c a l c i f i c a r e a i n t r a c e l u l a r ă şi e x t r a c e l u l a r ă. Calcinoza poate fi s i s t e m i c ă (difuză) şi l o c a l ă.

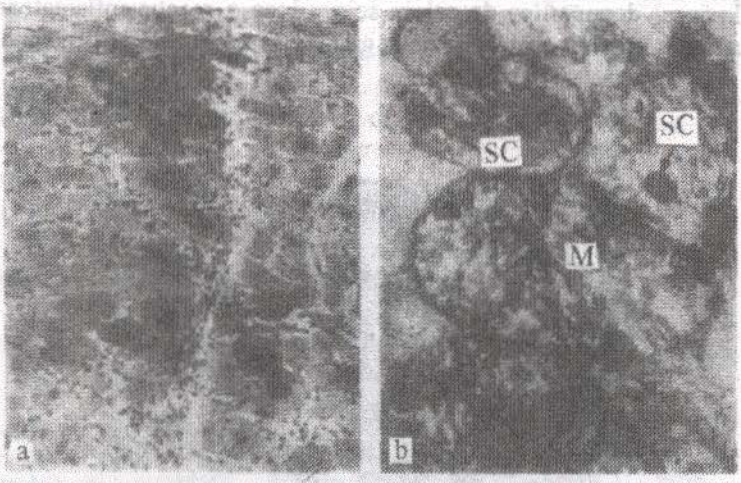


Fig. 42. Metastaze calcaroase în miocard.

a – fibre musculare calcificate (de culoare neagră) (imagine microscopică); b – săruri de calciu (SC) fixate pe cristele mitocondriilor (M). Microfotoelectronogramă. X 40000.

Mecanismele dezvoltării. În dependență de predominarea factorilor generali sau locali în dezvoltarea calcinozei deosebim trei forme de calcinoză: metastatică, distrofică și metabolică.

Calcinoza metastatică (metastazele calcaroase) poartă un caracter generalizat. Cauza principală a apariției ei este *hipercalcemia*, determinată de ieșirea sărurilor de calciu din depozite, reducerea eliminării lor din organism, tulburarea reglării endocrine a metabolismului calciului (hiperproducția parathormonului, insuficiența calcitoninei). Astfel se explică apariția metastazelor calcaroase în procesele de distrucție a oaselor (fracturi multiple, boala mielomatoasă, metastazele tumorilor), osteomalacie și osteodistrofia hiperparatiroidiană, leziuni ale intestinului gros (intoxicații cu sublimat, dizenteria cronică) și rinichilor (polichistoza rinichilor, nefrita cronică), hipervitaminoza D etc.

Sărurile de calciu în calcinoza metastatică se depun în diferite organe și țesuturi, dar cel mai frecvent în plămâni, mucoasa gastrică, rinichi, miocard și pereții arteriali. Fenomenul se explică prin faptul că plămânii, stomacul și rinichii elimină produse acide și țesuturile lor datorită alcalinității mai mari sunt mai puțin capabile de a reține calciul în soluție, decât țesuturile altor organe. Depunerea calciului în miocard și pereții arterelor se datorează conținutului scăzut de oxid de carbon (IV) în țesuturile acestora, ele fiind spălate de sânge arterial.

Aspectul exterior al organelor și țesuturilor în acest caz este puțin modificat, uneori pe suprafața secțiunii se observă particule dure albicioase. În metastazele calcaroase sărurile de calciu incrustează atât celulele parenchimatoase, cât și fibrele și substanța fundamentală a țesutului conjunctiv. În miocard (fig. 42) și rinichi depunerile primare de calciu se găsesc în mitocondrii și fagolizozomi, și se caracterizează prin activitate intensă a fosfatazelor (formarea fosfatului de calciu). În pereții arterelor și țesutul conjunctiv calciul se depune primar de-a lungul membranelor și structurilor fibrilare.

În jurul depunerilor de calciu se produce o reacţie inflamatoare, uneori se constată aglomerări de macrofagi, celule gigante, formarea de granuloame.

Fig. 43. Calcificarea distrofică a peretelui arterial. În grosimea plăcii aterosclerotice se văd depuneri de calciu.

În *calcinoza distrofică sau petrificare* depozitările sărurilor de calciu au un caracter local şi, de obicei, se observă în ţesuturile mortificate sau în stări de distrofie gravă; hipercalcemia lipseşte. Cauzele principale ale calcinozei distrofice sunt modificările fizico-chimice ale ţesuturilor, care determină absorbţia calciului din sânge şi lichidul tisular. Mai importantă este alcalinizarea mediului şi intensificarea activităţii fosfatazelor, eliberate din ţesuturile necrotizate.

Calcinoza distrofică induce formarea în ţesuturi a unor concreţiuni de consistenţă petroasă – *petrificate;* într-un şir de cazuri în petrificate apare ţesut osos (*osificare*). Petrificatele apar în focarele cazeoase tuberculoase, în gomele sifilitice, infarcte, focare de inflamaţie cronică ş. a. Distrofia calcaroasă se observă şi în ţesutul cicatriceal (de ex., în valvulele inimii în valvulopatii cardiace, în plăcile aterosclerotice) (fig.43); în cartilaje (condrocalcinoza), paraziţi morţi (echinococi, trichine), fătul mort în sarcină extrauterină (litopedion) ş. a.

Mecanismul *calcinozei metabolice (guta calcaroasă, calcinoza interstiţială)* nu este elucidat; factorii predispozanţi generali (hipercalcemia) şi locali (distrofia, necroza, scleroza) lipsesc. Rolul principal în dezvoltarea calcinozei metabolice revine instabilităţii sistemelor de tampon (pH-ul şi coloizii proteici), din care cauză calciul nu poate fi reţinut în sânge şi lichidul tisular chiar şi în concentraţii mici, precum şi sensibilităţii crescute a ţesuturilor faţă de calciu determinate ereditar – *calciergia sau calcifilaxia* [Selye, 1970].

Deosebim calcinoza interstiţială sistemică şi limitată. În c a l c i n o z a i n t e r s t i ţ i a l ă s i s t e m i c ă (universală) calciul se depune în piele, ţesutul celulo-adipos subcutanat, de-a lungul tendoanelor , fasciilor şi aponevrozelor, în muşchi, nervi şi vase. Uneori localizarea calciului este aceeaşi, ca şi a metastazelor calcaroase. C a l c i n o z a i n t e r s t i ţ i a l ă l i m i t a t ă (locală) sau guta calcaroasă, se

caracterizează prin depunerea calciului sub formă de plăci în pielea degetelor mâinilor, mai rar a picioarelor.

Evoluţia este nefavorabilă: depozitările de calciu, de obicei, nu se resorb sau se resorb cu greu.

Importanţa depinde de extinderea, localizarea şi caracterul calcificărilor. De ex., depozitările de calciu în pereţii vasculari duc la dereglări funcţionale şi pot cauza diferite complicaţii (tromboză). Depunerea de calciu din focarul cazeos tuberculos reflectă procesele de vindecare, deci au un caracter reparativ.

Dereglările metabolismului cuprului

Cuprul este un component obligatoriu al citoplasmei, care participă la reacţiile fermentative.

În ţesuturi cuprul se conţine în cantităţi foarte mici, doar în ficatul nou-născutului conţinutului este relativ mare. Pentru identificarea cuprului cea mai adecvată este metoda Okamoto, bazată pe folosirea acidului rubeanic (ditiooxiamidei).

Dereglarea metabolismului cuprului se manifestă cel mai bine în *distrofia hepatocerebrală (degenerescenţa hepatolenticulară)*, sau *boala Wilson-Konovalov*. În această boală ereditară cuprul se depozitează în ficat, creier, rinichi, cornee (este patognomonic inelul Kaiser-Fleischer – un inel de culoare verde-brună la periferia corneei), pancreas, testicule şi alte organe. Se dezvoltă ciroza hepatică şi leziuni distrofice simetrice ale ţesutului cerebral în regiunea nucleelor lenticulare, corpului caudat, globului palid, scoarţei. Conţinutul de cupru în plasma sanguină este redus, iar în urină – crescut. Se disting formele hepatică, lenticulară şi hepatolenticulară ale bolii. Depozitarea cuprului este determinată de reducerea sintezei în ficat a ceruloplasminei, care face parte din alfa$_2$-globuline şi posedă capacitatea de a lega cuprul în sânge. Astfel cuprul se eliberează din legăturile slabe cu proteinele plasmatice şi se depozitează în ţesuturi. Nu este exclus, că în boala Wilson-Konovalov este mărită afinitatea unor proteine tisulare faţă de cupru.

Dereglările metabolismului potasiului

Potasiul este principalul element constitutiv al citoplasmei celulare.

Balanţa potasiului asigură metabolismul lipoproteic, reglarea neuro-endocrină. Potasiul poate fi identificat cu ajutorul metodei MacCallum.

Creşterea nivelului de potasiu în sânge (hiperpotasemie) şi în ţesuturi se observă în *boala Addison*, cauzată de afectarea cortexului adrenal, hormonii căruia reglează balanţa electroliţilor. Prin deficitul de potasiu ori dereglarea metabolismului lui se explică apariţia *paraliziei periodice* – boală ereditară manifestată prin accese de slăbiciune şi paralizie motorie.

Dereglările metabolismului fierului

Fierul se conține în principal în hemoglobină din care cauză manifestările morfologice ale dereglărilor metabolismului lui sunt legate de pigmenții hemoglobinogeni (vezi *Dereglările metabolismului pigmenților hemoglobinogeni*).

Calculogeneza (litiaza)

Calculii sau concrementii (de la lat. *concrementum* – concreţiune) sunt nişte formaţiuni de consistenţă foarte dură, aflate în stare liberă în organele cavitare sau în canalele excretoare ale glandelor.

Aspectul calculilor (forma, mărimea, culoarea, structura pe secţiune) este diferit în dependenţă de localizare, compoziţia chimică, mecanismul formării. Se întâlnesc calculi de dimensiuni mari şi microliţi. Forma lor uneori repetă forma cavităţii în care se află; calculi de formă rotundă sau ovoidă – în vezica urinară şi vezicula biliară, de formă neregulată (coraliformi) – în bazinete şi în calicele renale, cilindrice – în ductulile glandelor. Calculii pot fi unici şi multipli. În cazul de la urmă au adesea suprafeţele şlefuite, lipite una de alta (*calculi faţetaţi*). Suprafaţa calculilor poate fi netedă şi rugoasă (de ex., oxalaţii au aspect de dudă), traumatizând mucoasa şi provocând inflamaţia ei. Culoarea calculilor poate fi diferită, datorită diversităţii compoziţiei lor chimice: albă (fosfaţii), galbenă (uraţii), brună-închisă sau verde – închisă (calculii pigmentari). În unele cazuri pe secţiune au structură radiară (*cristaloizi*), în altelea stratificată (*coloizi*), în al treilea caz poate avea loc asocierea structurii stratificate cu cea radiară (*coloizi – cristaloizi*). Compoziţia chimică a calculilor este la fel diversă. *Calculii biliari* pot fi colesterolici, pigmentari, calcaroşi sau colesterol-pigmentar-calcaroşi (micşti sau combinaţi). *Calculii urinari* pot fi constituiţi din acid uric şi sărurile lui (uraţi), fosfat de calciu (fosfaţi), oxalat de calciu (oxalaţi), cistină şi xantină. *Calculii bronşici* de obicei sunt formaţi din mucus incrustat cu calciu.

Cel mai des calculii se formează în căile biliare şi urinare, fiind cauza dezvoltării litiazei biliare şi renale. Calculii pot fi întâlniţi şi în alte cavităţi şi canale: calculii canalelor excretoare ale pancreasului şi glandelor salivare, calculii din bronhii şi bronşiectazii (calculii bronşici), în criptele amigdalelor. Un caz particular prezintă aşa-numiţii *calculi venoşi (fleboliţi)*, care reprezintă trombii petrificaţi detaşaţi de la peretele venei, şi *calculii intestinali (coproliţi)*, care apar în urma incrustării conţinutului intestinal solidificat.

Mecanismele dezvoltării. Patogenia calculogenezei este destul de complicată, fiind determinată atât de factori generali, cât şi locali. Din factorii generali prezintă importanţă *tulburările metabolice* dobândite sau ereditare, mai ales a metabolismului lipidelor (colesterolului), nucleoproteidelor, unor glucide şi minerale. Este cunoscută, de ex., legătura colelitiazei cu obezitatea şi ateroscleroza, a urolitiazei – cu podagra, oxaluria etc. Dintre factorii locali un rol important revin tulburărilor secreţiei, stazei secretului şi proceselor inflamatorii în organele, în care se formează calculi. *Tulburările secreţiei*, ca şi *staza secretului*, duc la creşterea concentraţiei substanţelor din care sunt constituiţi calculii şi la precipitarea lor din soluţie, proces favorizat de reabsorbţia intensă şi de condensarea secretului. În

inflamație în secret apar substanțe proteice, ce constituie matricea organică (coloidă), în care se depozitează săruri, și pe care se înalță concrementul. Ulterior *concrementul* și *inflamația* devin factori, care se completează reciproc și care determină progresarea calculogenezei. Mecanismul nemijlocit al calculogenezei include două procese: *formarea matricei organice* și *cristalizarea sărurilor;* fiecare din aceste procese în anumite condiții poate fi primar.

Importanța și consecințele formării calculilor pot fi foarte grave. Presiunea calculilor asupra țesutului poate induce necrotizarea lui (bazinetele renale, ureterele, vezicula biliară și căile biliare, apendicele vermicular), manifestată prin apariția escarelor, perforațiilor, aderențelor, fistulelor. Calculii sunt deseori cauza inflamației organelor cavitare (pielocistită, colecistită) și a canalelor (colangită, colangiolită). Dereglând eliminarea (evacuarea) secreților ei duc la complicații grave de ordin general (de ex. icter în cazul obturării coledocului) sau local (de ex., hidronefroză în cazul obturării ureterului).

NECROZA

Necroza (de la gr. *nekros* – mort) este mortificarea celulelor și țesuturilor într-un organism viu. Procesul necrotic evoluează în câteva stadii, care reflectă morfogeneza necrozei: 1) paranecroza – modificări asemănătoare cu cele necrotice, dar reversibile; 2) necrobioza – leziuni ireversibile, caracterizate prin predominanța reacțiilor catabolice asupra celor anabolice; 3) moartea celulei, timpul instalării căreia este dificil de stabilit; 4) autoliza – dezintegrarea substratului mortificat sub acțiunea fermenților hidrolitici din celulele și macrofagii alterați. În sens morfologic necroza este identică autolizei. O formă particulară de necroză este *apoptoza* (de la gr. *apo* – separare, detașare și *ptosis* – cădere). La baza apoptozei stă divizarea celulei în fragmente cu formarea corpilor apoptozici (fragmentelor de celulă, înconjurate de membrană, care-și păstrează activitatea vitală) și fagocitoza ulterioară a acestor corpi de către macrofagi.

Procesele necrobiotice și necrotice (necroza, apoptoza) se produc incontinuu ca una din manifestările activității vitale normale a organismului, întrucât exercitarea oricărei funcții necesită un consum de substrat material, restabilit prin regenerarea fiziologică. Mai mult ca atât, cea mai mare parte de celule ale organismului este supusă unui proces permanent de îmbătrânire și de moarte naturală cu dezintegrarea lor ulterioară prin apoptoză și autoliză fiziologică.

Așadar, în organism se produc incontinuu procese de distrucție fiziologică, adică procese necrotice, autolitice și procese reparative, regeneratoare, care asigură activitatea vitală normală a organismului.

Necroza apare mai frecvent și în primul rând în structurile parenchimatoase funcțional active (porțiunile funcțional agravate ale miocardului, segmentele proximale și distale ale nefronilor, neuronii cerebrali etc., aflate în stare de supraîncordare funcțională). Necroza poate cuprinde o parte de celulă, un grup de celule, o porțiune de țesut sau de organ, un organ întreg sau o parte a corpului. De aceea în unele cazuri necroza se depistează doar la examenul microscopic, iar în altele este vizibilă cu ochiul neînarmat.

Semnele microscopice ale necrozei. La ele se raportă modificările caracteristice ale celulei şi substanţei intercelulare. M o d i f i c ă r i l e c e l u l e i se referă atât la nucleu, cât şi la citoplasmă. Nucleul se ratatinează, generând condensarea cromatinei – *cariopicnoza* (fig.44, a), se fragmentează în blocuri – *cariorexa* şi se dizolvă – *carioliza*. Picnoza, rexa şi liza nucleului sunt stadii consecutive ale procesului şi reflectă dinamica activizării hidrolazelor – ribonucleazei şi dezoxiribonucleazei ceea ce duce la desprinderea grupurilor fosfatice de la nucleotide, eliberarea acizilor nucleici şi depolimerizarea lor. În c i t o p l a s m ă se produce denaturarea şi coagularea proteinelor, urmate, de obicei, de colicvaţie, în timp ce ultrastructurile ei pier.

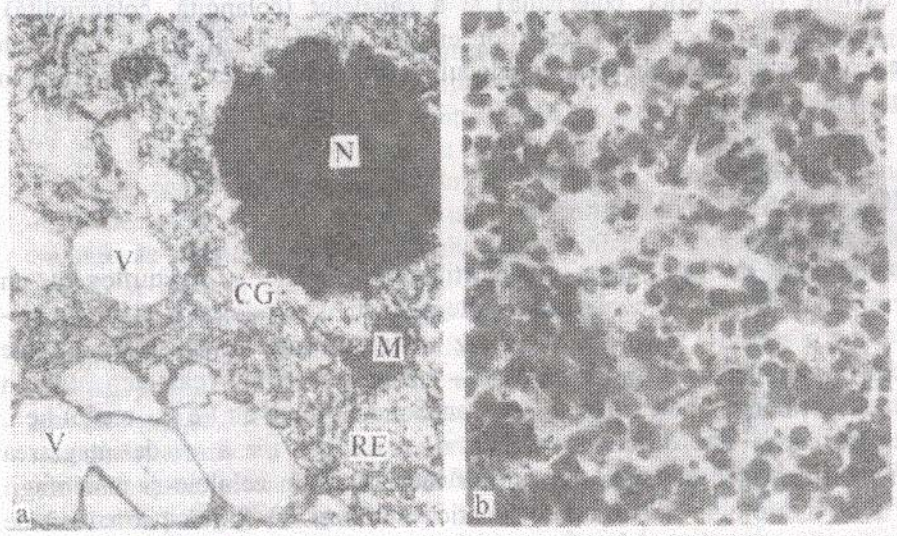


Fig. 44. Modificările nucleului în necroză.

a – cariopicnoză; nucleul (N) e micşorat în dimensiuni, carioplasma are o densitate electronică înaltă, nucleolul nu se diferenţiază; citoplasma conţine multe vacuole (V), mitocondriile (M) sunt omogenizate, complexul Golgi (CG) e micşorat în dimensiuni; RE – reticulul endoplasmatic. Microfotoelectronogramă. X 17000 (după V.G.Şarov); b – cariorexis. Necroza foliculului lienal în febra recurentă

Modificările pot cuprinde doar o porţiune de citoplasmă, care ulterior se detaşează de la corpul celulei (*necroza focală de coagulare*), sau poate ocupa întreaga celulă (*coagularea citoplasmei*). Coagularea se soldează cu *plasmorexă* – fragmentarea citoplasmei în blocuri. În stadiul final distrucţia structurilor membranare antrenează hidratarea şi liza citoplasmei – *plasmoliza*. Autoliza în unele cazuri cuprinde toată celula (*citoliza*), în altele – doar o parte a ei (*necroză focală prin colicvaţie* sau *distrofia balonică*) (fig.28b, p.53). În cazul necrozei focale poate avea loc restabilirea completă a membranei externe a celulei. Modificările citoplasmei (coagularea, plasmorexa, plasmoliza), la fel ca şi cele ale nucleului, sunt manifestări morfologice ale procesului fermentativ, la baza căruia stă activarea fermenţilor hidrolitici lizozomali.

Modificările s u b s t a n ţ e i i n t e r c e l u l a r e în necroză cuprind atât substanţa fundamentală, cât şi structurile fibrilare. *Substanţa fundamentală*, în urma

depolimerizării glicozaminglicanilor ei şi imbibiţiei cu proteine plasmatice, se tumefiază şi se dezintegrează. *Fibrele colagenice* la fel se tumefiază, se îmbibă cu proteine plasmatice (fibrină), se transformă în masă omogenă densă şi se dezintegrează. *Fibrele elastice* sunt supuse unor modificări identice: tumefierea, bazofilia, dezintegrarea şi autoliza – *elastoliza*. *Fibrele reticulare* se păstrează adesea timp îndelungat în focarele de necroză, ulterior înregistrându-se fragmentarea şi dezintegrarea lor macrogranulară; modificări analoage intervin şi în *fibrele nervoase*.

Distrucţia structurilor fibrilare este cauzată de activarea enzimelor specifice – colagenazei şi elastazei. Aşadar, în necroză în substanţa intercelulară se dezvoltă mai frecvent modificări caracteristice pentru n e c r o z a f i b r i n o i d ă. Mai rar ele se manifestă prin edem şi mixomatoza ţesutului, fenomene specifice pentru n e c r o z a d e c o l i c v a ţ i e. În necroza ţesutului adipos predomină procesele lipolitice. Are loc scindarea grăsimilor neutre şi formarea acizilor graşi şi a săpunurilor, ceea ce duce la inflamaţie reactivă cu apariţia *lipogranuloamelor* (vezi *Inflamaţia*).

Aşadar, în dinamica leziunilor necrotice, mai ales ale celulei, are loc o succesiune a proceselor de coagulare şi colicvaţie, dar adesea se observă predominarea unuia din aceste două procese, ceea ce depinde atât de cauza necrozei şi mecanismul evoluţiei ei, cât şi de particularităţile structurale ale organului şi ţesutului în care aceasta se dezvoltă.

În urma dezintegrării celulelor şi substanţei intercelulare în focarul necrotic se formează *detritus tisular*. În jurul focarului de necroză se dezvoltă i n f l a m a ţ i a d e d e m a r c a ţ i e.

În necroza ţesuturilor se modifică consistenţa, culoarea şi mirosul lor. În unele cazuri ţesutul mortificat devine dur şi uscat (*mumificare*), în altele – flasc, ramolit (*miomalacie, encefalomalacie* de la gr. *malakas* – moale). Ţesutul necrozat este adesea palid de culoare alb-gălbuie. Aşa sunt, de ex., focarele de necroză în rinichi, splină şi miocard cauzate de starea afluxului de sânge, focarele necrotice care apar la acţiunea micobacteriei tuberculozei. Alteori, din contra, ţesutul necrozat este îmbibat cu sânge şi are culoare roşie-închisă, de ex., focarele de necroză circulatorie în plămâni, dezvoltate pe fondul stazei venoase. Focarele de necroză ale pielii, intestinelor, uterului capătă frecvent o culoare brună-murdară, cenuşiu-verzuie sau neagră din cauza modificărilor pigmenţilor sanguini, care îmbibă aceste focare. În unele cazuri focarele de necroză sunt colorate de bilă. Ţesuturile mortificate, supuse dezintegrării putride, au un miros neplăcut.

Clasificarea necrozei se face în dependenţă de cauză, mecanismul de evoluţie, particularităţile clinico-morfologice.

După c a u z ă deosebim următoarele varietăţi de necroză: traumatică, toxică, trofoneurotică, alergică, vasculară.

Necroza traumatică este consecinţa acţiunii directe asupra ţesutului a unor factori fizici şi chimici: radiaţia, temperaturi joase (degerături) sau înalte (arsuri), în marginile canalului plăgii, în electrotraumatism. *Necroza toxică* se dezvoltă ca rezultat al acţiunii asupra ţesutului a toxinelor de origine atât bacterială, cât şi nebacterială, a compuşilor chimici de natură diversă (acizi, baze, preparate medicamentoase, alcool etilic etc.). Aşa este, de ex., necroza epiteliului segmentului proximal al nefronului în intoxicaţia cu sublimat, necroza cardiomiocitelor la acţiunea exotoxinei difterice. *Necroza trofoneurotică* este determinată de tulburările de troficitate nervoasă a ţesuturilor. Ca

urmare a acestor modificări se dezvoltă dereglări circulatorii, tulburări distrofice şi necrobiotice, soldate cu necroză. Drept exemplu pot servi necrozele în bolile şi traumatismele sistemului nervos central şi periferic (ulceraţii cu evoluţie torpidă în cazul leziunilor nervilor periferici), escarele.

Necroza alergică a ţesutului se instalează în organismul sensibilizat, fiind, de regulă, o expresie a reacţiei de hipersensibilitate de tip imediat. Este o *necroză fibrinoidă*, întâlnită frecvent în bolile infecto-alergice şi autoimune. Un exemplu clasic de necroză alergică este fenomenul Arthus. *Necroza vasculară*, denumită *infarct*, este rezultatul dereglării sau întreruperii circulaţiei sanguine în artere, determinată de tromboză, embolie, spasm îndelungat (*necroză angiogenă*). Aportul insuficient de sânge antrenează ischemia, hipoxia şi moartea ţesutului din cauza încetării proceselor oxido-reductoare (*necroză ischemică*). În dezvoltarea necrozei vasculare un rol important are efortul funcţional al organului în condiţii de insuficienţă a circulaţiei colaterale în caz de stenozare a arterelor care îl alimentează. De ex. necrozele ischemice ale miocardului în caz de supraefort funcţional pe fondul aterosclerozei stenozante a arterelor coronariene ale inimii.

Mecanismele dezvoltării. Mecanismele apariţiei necrozei sunt complexe, fiind determinate de caracterul factorilor patogeni, particularităţile structural-funcţionale ale ţesutului în care aceasta se dezvoltă, reactivitatea organismului, factorii constituţional-ereditari. În dependenţă de mecanismul acţiunii factorului patogen distingem *necroza directă*, condiţionată de acţiunea nemijlocită a factorului (necroza traumatică şi toxică), şi *necroza indirectă*, care apare prin intermediul dereglărilor sistemului vascular şi neuro-endocrin (necroza trofoneurotică, alergică şi vasculară).

În perioada intrauterină şi în copilărie predomină necroza directă, provocată de acţiunea nemijlocită a agentului infecţios sau a unei substanţe toxice asupra ţesutului (necrozele multiple areactive ale organelor interne şi mucoaselor la feţi, nou-născuţi şi copiii prematuri în varicela generalizată, vaccina variolică generalizată, sepsis, toxoplasmoză) sau acţiunea toxică secundară a unor preparate medicamentoase (citostatice, aminazină ş. a.). Necrozele indirecte, întâlnite frecvent la adulţi, se observă la copii ca excepţie în viciile de dezvoltare ale patului vascular al organelor sau în tulburările metabolismului electroliţilor.

Formele clinico-morfologice ale necrozei se stabilesc în funcţie de particularităţile structural-funcţionale ale organelor şi ţesuturilor, în care apare necroza, precum şi de cauzele şi condiţiile dezvoltării ei. Astfel deosebim necroza de coagulare, de colicvaţie, gangrena, sechestrul şi infarctul.

Necroza de coagulare (uscată) se caracterizează prin aspectul uscat al maselor necrotice, consistenţă dură, culoare cenuşie-gălbuie. La baza necrozei uscate stau procesele de denaturare a proteinelor cu formarea unor compuşi greu solubili, care timp îndelungat nu se supun dezintegrării hidrolitice, ţesuturile, în schimb, se deshidratează. Condiţii favorabile pentru necroza uscată sunt, în primul rând, în ţesuturile bogate în proteine şi sărace în lichid. Ca exemplu poate servi *necroza cerosă* sau *Zencker*, *necroza muşchilor* în boli infecţioase (febra tifoidă şi tifosul exantematic), traumatisme; *necroza cazeoasă* în tuberculoză, sifilis, lepră, limfogranulomatoză; *necroza fibrinoidă* în boli alergice şi autoimune.

Necroza de colicvaţie (umedă) se caracterizează prin lichefierea ţesutului mortificat şi formarea chisturilor. Se observă în ţesuturi relativ sărace în proteine şi bogate în

lichid, în care există condiţii favorabile pentru procese hidrolitice. Exemplu tipic de necroză umedă sunt focarele de ramolisment cenuşiu (infarct ischemic) în creier. Lichefierea maselor de necroză uscată prezintă colicvaţia secundară.

Gangrena (de la gr. *gangraina* – incendiu) este necroza ţesuturilor, care vin în contact cu mediul extern, ele devenind brune-cenuşii sau negre din cauza transformării pigmenţilor sanguini în sulfură de fier. Gangrena poate fi uscată şi umedă.

În gangrena uscată ţesutul mortificat sub acţiunea aerului se usucă, devenind dur, ratatinat, asemănător cu ţesuturile mumiilor. Din această cauză gangrena uscată mai este numită *mumificare* (fig.45). Gangrena uscată se instalează în ţesuturile sărace în lichid, de ex., gangrena uscată a membrelor în ateroscleroză şi tromboza arterelor (gangrena aterosclerotică), în degerături sau arsuri, a degetelor în boala Raynaud sau boala de vibraţii, a pielii în boli infecţioase însoţite de tulburări grave ale troficităţii (tifos exantematic) etc.

În *gangrena umedă* ţesutul mortificat este supus acţiunii microorganismelor de putrefacţie (Bac. perfringens, fusiformis, putrificans, histolyticus, proteus ş. a.), tumefiindu-se, edemaţiindu-se şi căpătând un miros neplăcut. Gangrena umedă se dezvoltă mai frecvent în ţesuturile bogate în lichid. Apariţia ei este favorizată de tulburările circulaţiei sanguine (staza venoasă) şi limfatice (limfostază, edem). Gangrena umedă se întâlneşte în plămâni, complicând procesele inflamatorii (pneumonii), în intestine în cazul obturaţiei arterelor mezenterice (tromboză, embolie). La copiii slăbiţi de boli infecţioase (mai frecvent în rujeolă) se poate dezvolta gangrena umedă a ţesuturilor obrajilor, perineului, numită nomă (de la gr. *nome* – cancer apos).

O altă formă de gangrenă este cea *anaerobă*, care reprezintă o boală infecţioasă de sine stătătoare, provocată de un anumit grup de microorganisme (în primul rând Bac. perfringens). Apare mai frecvent în plăgi, mai ales prin armă de foc, însoţite de distrugeri masive ale muşchilor şi de zdrobire a oaselor.

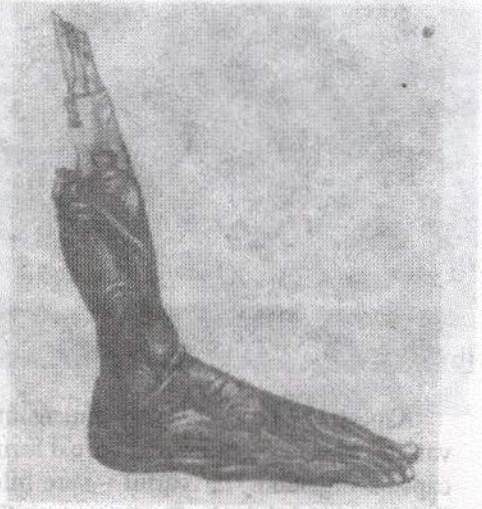


Fig.45. Gangrenă uscată a extremităţii inferioare.

O varietate aparte de gangrenă sunt e s c a r e l e, care reprezintă necroza porţiunilor superficiale ale corpului expuse presiunii (pielea, ţesuturile moi). Ele apar mai frecvent în regiunea osului sacral, apofizelor spinoase ale vertebrelor, trohanterului mare al femurului. După geneză escarele sunt o necroză trofoneurotică, care apare, de obicei, la bolnavii gravi, suferinzi de boli cardiovasculare, oncologice, infecţioase sau nervoase.

Sechestrul reprezintă o porţiune de ţesut mortificat, care nu este supus autolizei şi nu este substituit cu ţesut conjunctiv, fiind înconjurat de ţesuturi vii. Sechestrele se dezvoltă, de obicei, în oase în inflamaţia măduvei osoase – osteomielită. În jurul unui atare sechestru se formează capsula sechestrală şi o cavitate, umplută cu puroi. Sechestrul adesea este eliminat din cavitate prin fistule, care se închid doar după eliminarea lui totală. Pot fi sechestrate şi ţesuturile moi (de ex., porţiunile necrozate ale plămânului, escarele), care, de obicei, se lizează rapid.

Infarctul (de la lat. *infarcire* – a umplea) este o necroză vasculară (ischemică), ca urmare şi manifestare extremă a ischemiei. Este cea mai frecventă formă de necroză.

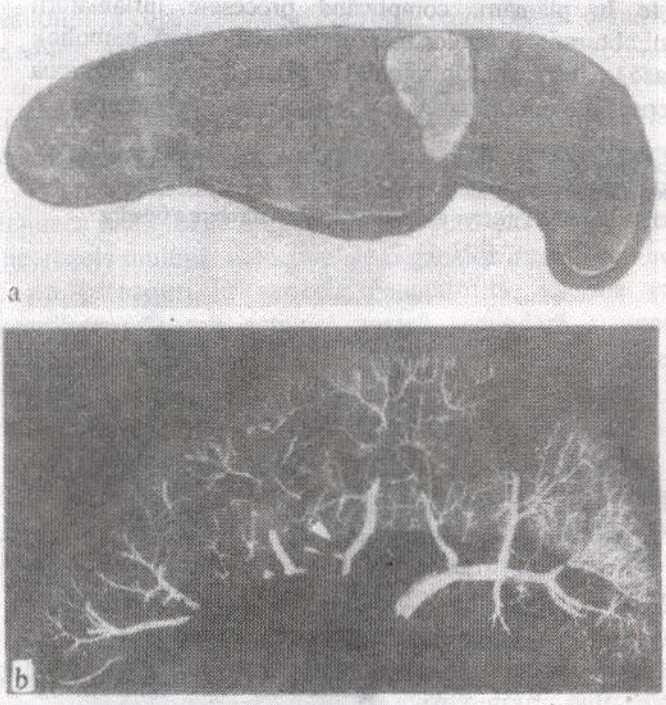


Fig. 46. Infarct al splinei.

a – sector triunghiular de infarct alb în splină. b – angioradiografia aceleiaşi spline. Lipsa vaselor în regiunea infarctului.

Aspectul exterior (forma, dimensiunile, culoarea) şi consistenţa infarctului pot fi variate. Mai frecvent infarctul are o formă c o n i c ă (fig.46-49) cu baza orientată spre capsula organului, iar vârful – spre hilul acestuia. Aşa infarcte se dezvoltă în splină, rinichi, plămâni în legătură cu specificul angioarhitectonicii acestor organe – tipul magistral de ramificaţie a arterelor. Mai rar infarctul are o formă n e r e g u l a-

t ă (fig.49). Astfel de infarcte se întâlnesc în inimă, creier, intestin – organe în care predomină nu tipul magistral, dar cel difuz sau mixt de ramificaţie a arterelor. Infarctul poate cuprinde o mare parte din organ sau organul întreg *(infarct subtotal sau total)* sau se depistează doar la examenul microscopic (*microinfarct*). Dacă infarctul evoluează după tipul *necrozei de coagulare* ţesutul mortificat se indurează şi se deshidratează (infarctul miocardic, renal, splenic); iar dacă infarctul se dezvoltă după tipul necrozei de colicvaţie zona afectată se ramoleşte şi se lichefiază (infarctul cerebral, intestinal).

În funcţie de aspectul exterior (în special culoarea) se disting trei varietăţi de infarct: alb, alb cu lizereu hemoragic şi roşu.

Infarctul alb (ischemic) reprezintă o zonă de culoare alb-gălbuie, bine delimitată de ţesutul adiacent (fig.46). Apare, de obicei, în organele cu circulaţie colaterală insuficientă. Cel mai des se întâlneşte în splină şi rinichi.

Infarctul alb cu lizereu hemoragic apare ca un focar de culoare alb-gălbuie înconjurat de o zonă de hemoragii (fig.47, 49). Această zonă se formează în legătură cu faptul că spasmul vaselor de la periferia infarctului este succedat de dilatarea lor paralitică şi apariţia hemoragiilor. Astfel de infarct se observă în rinichi, miocard.

În infarctul roşu (hemoragic) zona mortificată este îmbibată cu sânge, are culoarea

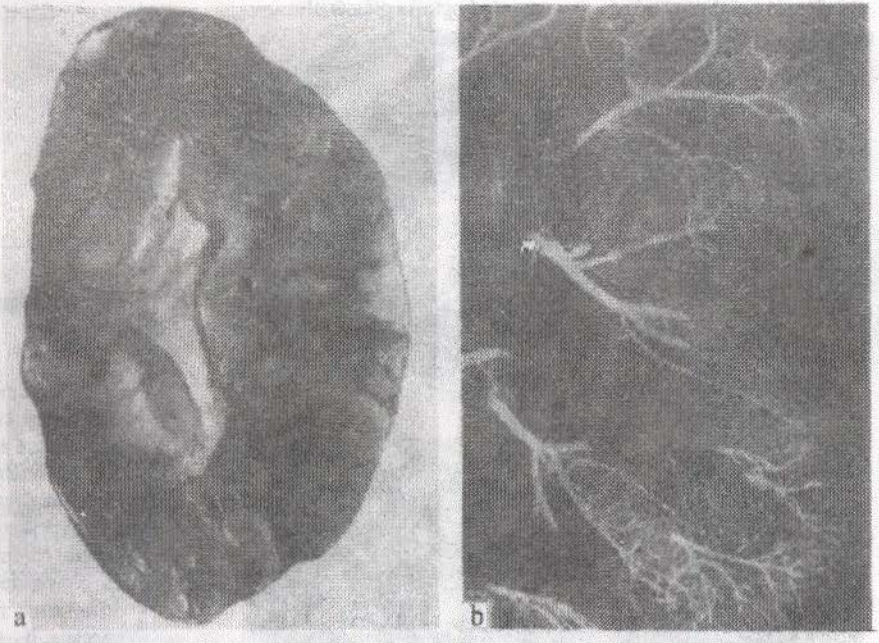


Fig. 47. Infarct renal.

a – infarct renal alb cu lizereu hemoragic (aspect pe secţiune); b – angioradiografia aceluiaşi rinichi. Lipsa vaselor în regiunea infarctului.

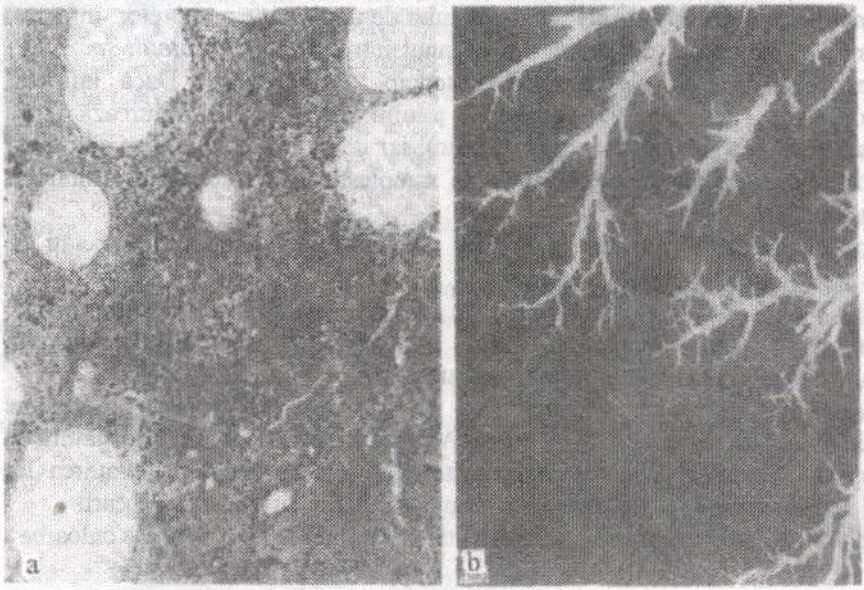


Fig. 48. Infarct hemoragic al plămânului.

a – alveole umplute cu sânge; b – angioradiografia plămânului.

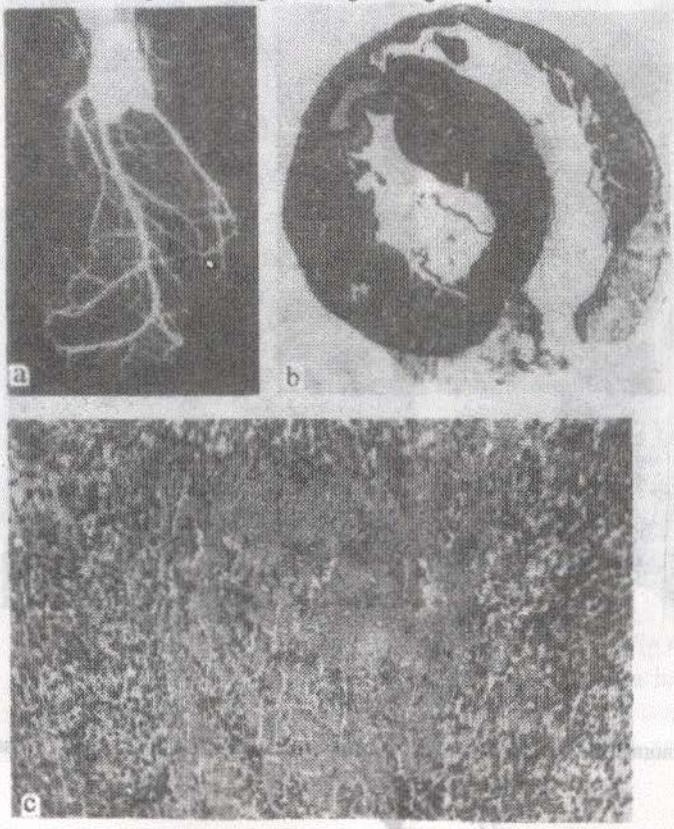


Fig. 49. Infarct miocardic.

a – angioradiografia cordului iepurelui de casă, la care a fost reprodus infarctul miocardic (ligatura ramurii descendente a arterei coronare stângi); vasele zonei de ischemie nu sunt injectate; b – focare de infarct ischemic, circumscrise de o zonă de hemoragii; c – sector de necroză a miocardului, înconjurat de țesut de granulație.

roşie-închisă, este bine delimitată (fig.48). O condiţie favorabilă pentru astfel de imbibiţie hemoragică este staza venoasă. Un anumit rol în dezvoltarea infarctului roşu revine particularităţilor angioarhitectonicii organului (anastomoze dintre artera bronşică şi cea pulmonară). Infarctul hemoragic se întâlneşte, de regulă, în plămâni, mai rar în intestine, splină, rinichi.

Cea mai mare importanţă clinică o are infarctul inimii (miocardului), creierului, plămânilor, intestinului.

În *i n i m ă* infarctul este de obicei alb cu lizereu hemoragic, de formă neregulată. Atacă, de regulă ventriculul stâng şi septul interventricular (fig.49), foarte rar – ventriculul drept şi atriile. Zona necrozată poate fi localizată sub endocard (*infarct subendocardial*), sub epicard (*infarct subepicardial*) sau poate cuprinde toată grosimea miocardului (*infarct transmural*). În regiunea infarctului pe endocard se formează depuneri trombotice, iar pe epicard – fibrinoase, rezultate din inflamaţia reactivă din jurul focarelor de necroză. Cel mai frecvent infarctul miocardic se dezvoltă pe fondul aterosclerozei şi bolii hipertensive şi este considerat ca boală de sine stătătoare (vezi *Cardiopatia ischemică*).

În c r e i e r apare mai frecvent infarctul alb, care se ramoleşte repede (focar de ramolisment cerebral cenuşiu) (fig.50). Dacă infarctul se dezvoltă pe fondul unor tulburări circulatorii pronunţate sau a stazei venoase, focarul de necroză se îmbibă cu

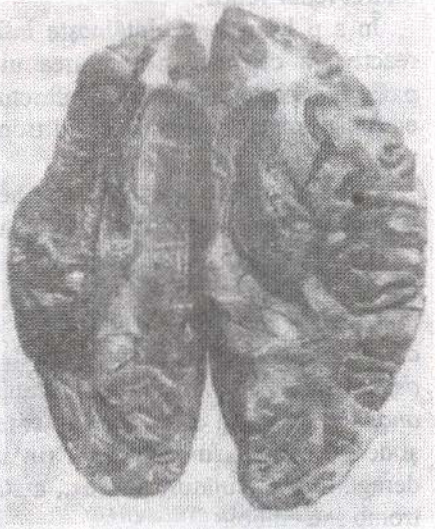


Fig. 50. Focar de ramolisment (pe dreapta) şi chist (pe stânga) în encefal. Sunt arătate prin săgeţi.

sânge şi devine roşu (focar de ramolisment cerebral roşu). Se localizează, de obicei, în nucleii subcorticali, distrungând căile de conducere ale creierului ceea ce duce la paralizii. Infarctul cerebral, ca şi infarctul de miocard, se întâlneşte mai frecvent pe fondul aterosclerozei şi bolii hipertensive, constituind una din manifestările bolilor cerebrovasculare.

În p l ă m â n i în majoritatea cazurilor se observă infarct hemoragic (fig.48). Este bine delimitat, are formă conică cu baza orientată spre pleură. Pe pleură în regiunea infarctului apar depuneri de fibrină (pleurită reactivă). În vârful conului, îndreptat spre hilul plămânului, se constată adesea un tromb sau embol într-o ramură a arterei pulmonare. Ţesutul necrozat este dur, granular, de culoare roşie-închisă.

Infarctul hemoragic pulmonar se dezvoltă de obicei pe fondul stazei venoase, apariţia lui fiind determinată în principal de particularităţile angioarhitectonicii plămânilor, prezenţa anastomozelor dintre sistemele arterelor pulmonare şi bronşice. În condiţiile hiperemiei de stază şi obturării lumenului unei ramuri a arterei pulmonare în zona necrozată pătrunde sânge din artera bronşică, care rupe capilarele şi se revarsă în lumenul alveolelor. În jurul infarctului se dezvoltă adesea inflamaţia ţesutului pulmonar (*pneumonie periinfarctică*). Infarctul hemoragic masiv al plămânilor poate cauza un icter hemolitic. Infarctul alb în plămâni este deosebit de rar şi poate apărea în scleroza şi obturaţia arterelor bronşice.

În r i n i c h i infarctul este, de regulă, alb cu lizereu hemoragic. Zona triunghiulară de necroză cuprinde numai substanţa corticală, sau toată grosimea parenchimului (fig.47). La obturarea trunchiului principal al arterei renale se dezvoltă *infarctul total sau subtotal* al rinichiului. O varietate particulară de infarct renal sunt *necrozele simetrice ale substanţei corticale*, soldate cu insuficienţă renală acută. Infarctele renale ischemice sunt cauzate de obicei de tromboembolie, mai rar de tromboza ramurilor arterei renale, întâlnite ca complicaţie în reumatism, endocardita septică lentă, boala hipertensivă, cardiopatia ischemică. Rareori în tromboza venelor renale se produce infarct renal venos.

În s p l i n ă se întâlneşte infarctul alb, adesea însoţit de inflamaţia fibrinoasă reactivă a capsulei şi formarea ulterioară a aderenţelor cu diafragmul, peritoneul parietal, ansele intestinale. Infarctul ischemic lienal este consecinţa trombozei sau emboliei artrei lienale. În cazul trombozei venei splenice se dezvoltă uneori *infarcte venoase*.

În i n t e s t i n infarctul este hemoragic şi adesea suportă distrucţie gangrenoasă, care poate duce la perforarea peretelui intestinal şi peritonită.

Rareori infarctele se întâlnesc în r e t i n a o c u l a r ă, f i c a t, m u ş c h i, o a s e.

Cauzele dezvoltării infarctului sunt: *spasmul îndelungat, tromboza sau embolia arterei, precum şi supraîncordarea funcţională a organului în condiţiile de irigaţie deficitară cu sânge*. O importanţă mare în apariţia infarctului are *insuficienţa anastomozelor* şi *colateralelor*, care depinde de gradul de afectare a pereţilor arteriali şi de stenozare a lumenului lor (în ateroscleroză, endarterită obliterantă), de gravitatea dereglărilor circulatorii (de ex., a stazei venoase) şi de nivelul obstrucţiei arterei prin tromb sau embol.

Infarctele apar, de obicei, în bolile caracterizate prin leziuni severe ale arterelor şi tulburări circulatorii generalizate (boli reumatice, valvulopatii cardiace, ateroscleroză, boala hipertensivă, endocardită septică lentă). Insuficienţa acută a circulaţiei colaterale condiţionează apariţia infarctului în caz de supraefort funcţional al organului, de obicei a inimii, în care circulaţia sanguină este dereglată. Insuficienţa anastomozelor şi colateralelor determină dezvoltarea *infarctelor venoase* ca urmare a trombozei venelor în condiţii de hiperemie de stază. Pentru instalarea infarctului are o importanţă majoră

starea metabolismului tisular, adică fondul metabolic, pe care apare infarctul ischemic. Metabolismul în organele şi ţesuturile afectate de infarct este, de regulă, dereglat ca urmare a hipoxiei, cauzate de tulburările generale ale circulaţiei sanguine. Numai obstrucţia arterelor magistrale de calibru mare poate duce la necroză fără dereglări circulatorii antecedente şi leziuni metabolice în ţesuturi.

Consecinţele infarctului depind de particularităţile factorului cauzal şi de boala, pe fondul căreia apare procesul necrotic, de starea organismului şi a organului afectat şi de dimensiunile infarctului.

Focarele mici de necroză ischemică pot fi supuse *autolizei* şi apoi regenerării complete. Cea mai favorabilă consecinţă a infarctului, care evoluează ca necroză uscată, este *organizarea şi formarea unei cicatrice* (fig.51). Organizarea infarctului se poate solda cu *petrificarea* sau *hemosideroza* lui (în cazul organizării infarctului hemoragic). Pe locul infarctului, care se dezvoltă ca necroză de colicvaţie, de ex., în creier, se formează un c h i s t.

Consecinţa nefavorabilă a infarctului este *liza purulentă*, determinată de embolia trombobacterială în sepsis.

Importanţa infarctului pentru organism este extrem de mare, în primul rând prin faptul că infarctul este o necroză ischemică. Totul ce s-a spus despre importanţa necrozei se referă şi la infarct. Vom atenţiona însă că infarctul este una dintre cele mai frecvente şi mai grave complicaţii ale unui şir de boli cardiovasculare, în primul rând a aterosclerozei şi a bolii hipertensive. În ateroscleroză şi boala hipertensivă infarctele se dezvoltă mai ales în organele vital importante – inimă şi creier, ceea ce determină

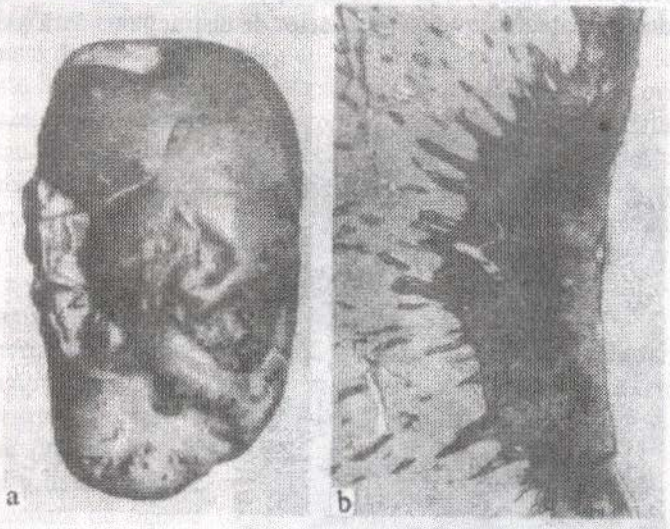


Fig. 51. Organizarea infarctului.

a – cicatrici retractile pe suprafaţa rinichiului după vindecarea infarctului; b – cicatrice pe locul infarctului splinei (lupă).

procentul înalt al cazurilor de moarte subită şi de invalidizare. Importanţa medico-socială a infarctului miocardic şi a consecinţelor lui permite de a-l evidenţia ca boală de sine stătătoare – *cardiopatia ischemică*.

Consecinţele necrozei. În evoluţia benignă în jurul ţesuturilor necrozate apare o inflamaţie reactivă, care delimitează ţesutul mortificat. Astfel de inflamaţie se numeşte de *demarcaţie*, iar zona de delimitare – *zonă de demarcaţie*. În această zonă vasele sanguine se dilată, apare hiperemie, edem, un număr mare de leucocite, care pun în libertate fermenţi hidrolitici şi lizează (resorb) masele necrotice. Se constată apoi o proliferare a celulelor ţesutului conjunctiv, care substituie sau înconjoară zona de necroză. Substituirea maselor necrozate cu ţesut conjunctiv este numită o r g a n i z a r e a lor. Pe locul necrozei în aceste cazuri se formează o *cicatrice* (cicatrice pe locul infarctului) (fig.51). Înconjurarea zonei de necroză cu ţesut conjunctiv duce la *incapsularea* lui. În masele necrotice în cadrul necrozei uscate şi în focarul mortificat supus organizării, se pot depune săruri de calciu, survenind c a l c i f i c a r e a (p e t r i f i c a r e a) focarului de necroză (vezi *Distrofiile minerale*). În unele cazuri în focarul de necroză se formează ţesut osos (*osificarea*). Dacă are loc resorbţia detritusului tisular şi formarea unei capsule, fenomen observat în necroza umedă şi mai ales în creier, pe locul necrozei apare o cavitate – c h i s t (fig.50).

Consecinţa nefavorabilă a necrozei este *liza purulentă a focarului necrotic*, de ex., liza purulentă a infarctelor în sepsis (infarcte septice). Necroza în stadiile timpurii de dezvoltare intrauterină se poate solda cu anomalii ale organului sau ale unei părţi a corpului.

Importanţa necrozei este determinată de esenţa ei de "moarte locală", de aceea necroza organelor vitale duce adesea la un sfârşit letal, de ex., infarctele miocardice, necrozele ischemice ale creierului, necrozele substanţei corticale a rinichilor, necroza progresivă a ficatului, pancreonecrozele acute. Ţesuturile necrozate sunt adesea cauza unor complicaţii grave ale multor afecţiuni (ruptura inimii în miomalacie, paralizii în ictusuri hipertonice, procese infecţioase în escare masive etc.), precum şi a intoxicaţiei determinate de acţiunea produselor de distrucţie tisulară (de ex., în gangrena extremită-

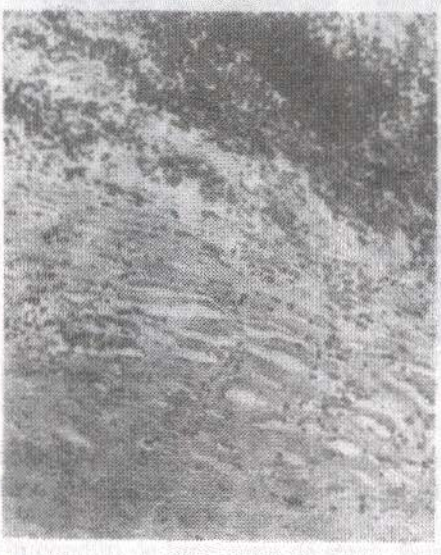


Fig. 52. O porţiune de necroză (jos), delimitată de o capsulă fibroasă (încapsularea necrozei).

ţilor). Liza purulentă a focarului necrotic poate fi cauza inflamaţiei supurative a seroaselor, hemoragiei, sepsisului. Repercusiunile evoluţiei favorabile a necrozei sunt destul de semnificative, dacă ea a fost localizată în organe vitale (chist în creier, cicatrice pe miocard).

MOARTEA, SEMNELE MORŢII, MODIFICĂRILE POSTMORTALE

Moartea, ca noţiune biologică, este o manifestare a încetării ireversibile a activităţii vitale a organismului. O dată cu instalarea morţii omul se transformă într-un corp neviu, c a d a v r u (*cadaver*).

După c a u z a, care duce la instalarea morţii, deosebim moarte naturală (fiziologică), violentă şi moarte cauzată de boli.

Moartea naturală survine la oamenii de vârstă înaintată şi la longevivi în urma uzurii naturale (fiziologice) a organismului (*moartea fiziologică*). Durata vieţii omului nu este stabilită precis, dar, reieşind din durata vieţii longevivilor planetei noastre, ea poate constitui 150 de ani şi mai mult.

Este clar interesul faţă de problemele legate de bătrâneţe şi îmbolnăvire de care se ocupă un domeniu special al ştiinţei medico-biologice – *gerontologia* (de la gr. *geron* – bătrân şi *logos* – ştiinţă) şi faţă de bolile perioadei de senilitate, studiate de *geriatrie* (de la gr. *geron* – bătrân şi *iatreia* – tratament), compartiment al gerontologiei.

Moartea violentă survine în urma unor aşa acţiuni (premeditate sau involuntare) ca omorul, sinuciderea, diferite traumatisme, accidente (de ex., accidente de circulaţie sau de muncă, traumatisme comune). Moartea violentă, fiind o categorie social-juridică, este studiată de medicina legală şi organele de justiţie.

Moartea cauzată de boli intervine ca urmare a incompatibilităţii vieţii cu modificările induse în organism de procesele patologice. De obicei moartea cauzată de boli se instalează lent şi este însoţită de stingerea treptată a funcţiilor vitale. Uneori moartea survine pe neaşteptate, în plină sănătate – *moartea subită*. Ea este condiţionată de boli cu evoluţie latentă sau suficient compensate, în care apare subit o complicaţie letală (de ex., hemoragia masivă în ruptura anevrismului aortic, ischemia acută a miocardului în tromboza arterei coronariene a inimii, hemoragia cerebrală în boala hipertensivă ş. a.).

În funcţie de caracterul r e v e r s i b i l sau i r e v e r s i b i l al m o d i f i c ă r i l o r activităţii vitale a organismului deosebim moarte clinică şi biologică.

Moartea clinică se caracterizează prin oprirea respiraţiei şi circulaţiei sanguine, dar aceste modificări ale activităţii vitale a organismului în decurs de câteva minute (durata de supravieţuire a scoarţei cerebrale) sunt reversibile. La baza morţii clinice stă o stare deosebită de hipoxie (în special a sistemului nervos central) în legătură cu încetarea circulaţiei sanguine şi lipsa reglării ei centrale.

Moartea clinică este precedată de *agonie* (de la gr. *agon* – luptă), care reflectă activitatea necoordonată a sistemelor homeostatice în perioada terminală (aritmii, paralizia sfincterelor, convulsii, edem pulmonar). Agonia face parte din aşa-numitele *stări terminale* şi poate dura de la câteva minute până la câteva ore, sfârşind cu moartea clinică. În stările terminale (agonie, şoc, pierdere de sânge) şi moartea clinică

se aplică un complex de măsuri de reanimație (de la lat. *re* și *animatio* – înviere). Legitățile de bază ale stingerii și restabilirii funcțiilor vitale ale omului sunt studiate de un compartiment special al medicinei – reanimatologie.

Moartea biologică se caracterizează prin tulburări ireversibile ale activității vitale a organismului, debutul proceselor autolitice. Moartea celulelor și țesuturilor în moartea biologică nu se instalează simultan. Primul moare sistemul nervos central; peste 5-6 minute după oprirea respirației și a circulației sanguine se produce dezintegrarea elementelor ultrastructurale ale celulelor parenchimatoase ale creierului și măduvei spinării. În alte organe și țesuturi (piele, rinichi, inimă, plămâni ș.a.) acest proces decurge timp de mai multe ore sau chiar zile, structura generală a multor organe și țesuturi, observată la microscopul optic, persistă timp îndelungat și doar examenul electronomicroscopic pune în evidență distrucția ultrastructurilor celulelor. De aceea morfopatologul studiind microscopic materialul preluat de la cadavru, poate judeca despre caracterul modificărilor patologice ale organelor și țesuturilor.

Întrucât după instalarea morții multe organe și țesuturi își mențin un timp relativ îndelungat parametrii fiziologici, ele pot fi folosite pentru t r a n s p l a n t a r e (grefă). La ora actuală în practica medicală se folosesc sângele cadaveric pentru transfuzie, țesuturi (corneea, pielea, oasele, vasele) și organe (rinichii) conservate, recoltate de la cadavru pentru transplantare.

O dată cu moartea biologică apar un șir de s e m n e a l e m o r ț i i ș i m o d i f i c ă r i p o s t m o r t a l e: răcirea cadavrului, rigiditatea cadaverică, deshidratarea (uscarea) cadavrului, redistribuirea sângelui, petele cadaverice, descompunerea cadavrului.

Răcirea cadavrului (*algor mortis*) este cauzată de încetarea după moarte a elaborării căldurii în corp și egalarea temperaturii cadavrului și a mediului ambiant. Dacă înainte de moarte bolnavul a avut o temperatură foarte înaltă sau dacă în perioada agonală de lungă durată au avut loc convulsii, atunci răcirea cadavrului se produce lent. În unele cazuri (tetanos, intoxicații cu stricnină) în primele ore după moarte temperatura cadavrului poate crește.

Rigiditatea cadaverică (rigor mortis) se manifestă prin întărirea și înțepenirea mușchilor voluntari și involuntari și este determinată de dispariția după moarte a acidului adenozintrifosforic (ATP) din mușchi și acumularea în ei a acidului lactic. Rigiditatea cadaverică apare, de obicei, peste 2-5 ore după moarte și spre sfârșitul primelor 24 ore cuprinde toată musculatura. Rigiditatea se instalează mai întâi în mușchii maseteri și mimici ai feței, apoi în mușchii gâtului, trunchiului și extremităților. Mușchii devin duri: pentru a îndoi un membru în articulație se cere un efort considerabil. Rigiditatea cadaverică se menține în decurs de 2–3 zile, apoi dispare în aceiași ordine. În caz că rigiditatea cadaverică a fost învinsă forțat, ea nu mai revine.

Rigiditatea cadaverică este exprimată și se instalează rapid la indivizii cu musculatura bine dezvoltată, precum și în cazurile când moartea survine în urma unor convulsii (tetanos, intoxicație cu stricnină). Rigiditatea cadaverică este slab pronunțată la bătrâni și copii, la persoanele cașectizate și în caz de moarte după sepsis; la feții născuți prematur rigigitatea cadaverică lipsește. Temperatura scăzută a mediului ambiant reține apariția rigidității cadaverice și mărește termenul menținerii ei, iar temperatura ridicată accelerează rezolvarea rigidității cadaverice.

Deshidratarea (uscarea) cadavrului apare în urma evaporării apei de pe suprafaţa corpului. Ea se poate limita doar la unele zone, sau poate cuprinde tot cadavrul (*mumificarea cadavrului*). Sunt supuse deshidratării în primul rând învelişul cutanat, globii oculari, mucoasele. Procesele de deshidratare induc *opacitatea corneei*, apariţia pe sclere, în caz că ochii au rămas deschişi, a unor pete uscate de formă triunghiulară şi culoare brună; baza acestor pete este orientată spre cornee, iar vârful spre unghiul ochiului. Mucoasele devin uscate, dure, de culoare brună. Pete uscate, galben-brune, cu aspect de pergament apar în primul rând în locurile de macerare sau de lezare a epidermului. Aşa-numitele pete pergamentate, apărute în urma deshidratării, pot fi luate drept excoriaţii şi arsuri intravitale.

Redistribuirea sângelui în cadavru se manifestă prin supraumplerea venelor, în timp ce arterele rămân aproape goale. În vene şi cavităţile drepte ale inimii se produce coagularea post mortem a sângelui. Cheagurile postmortale de sânge au culoare galbenă sau roşie, suprafaţă netedă, consistenţă elastică (se întind), poziţie liberă în lumen sau în cavitatea inimii, ceea ce le deosebeşte de trombi. În cazul când moartea survine rapid cheagurile postmortale sunt puţine la număr, iar dacă lent – numeroase.

În caz de moarte prin asfixie (de ex. asfixia nou-născuţilor) sângele nu se coagulează. Cu timpul intervine hemoliza cadaverică.

Petele cadaverice apar în legătură cu redistribuirea sângelui în cadavru şi depind de poziţia lui. Deoarece sângele se scurge în venele porţiunilor declive ale corpului şi se acumulează acolo, peste 3-6 ore după instalarea morţii apar h i p o s t a z e l e c a d a v e r i c e. Ele prezintă pete violet-închise care dispar la apăsarea cu degetul. Hipostazele cadaverice lipsesc pe părţile corpului, supuse presiunii (regiunea osului sacral şi a omoplaţilor în caz de poziţie dorsală a cadavrului). Ele sunt bine pronunţate când moartea survine după boli cu stază venoasă generalizată şi slab pronunţate în anemii, caşexie.

După instalarea hemolizei postmortale a eritrocitelor zonele hipostazelor cadaverice se îmbibă cu plasmă sanguină colorată cu hemoglobină, care difundează din vase. Apar petele cadaverice tardive sau *imbibiţia cadaverică*. Aceste pete au culoare roşie-roză şi nu dispar la apăsare.

Descompunerea cadaverică este determinată de procesele de autoliză şi putrefacţie ale cadavrului. *Autoliza postmortală* survine mai întâi în organele glandulare (ficat, pancreas, stomac), celulele cărora sunt bogate în fermenţi hidrolitici (proteolitici). Foarte repede se produce autoliza postmortală a pancreasului. Sub acţiunea sucului gastric are loc autodigestia stomacului (gastromalacia). Dacă conţinutul gastric pătrunde în esofag este posibilă autodigestia peretelui acestuia (esofagomalacia), iar dacă este aspirat în căile respiratorii are loc înmuierea "acidă" a plămânilor (pneumomalacia acidă).

La autoliza postmortală se asociază în scurt timp *procesele de putrefacţie* în legătură cu înmulţirea bacteriilor de putrefacţie în intestin şi pătrunderea lor în ţesuturile cadavrului. Putrefacţia intensifică autoliza postmortală, care duce la lichefierea ţesuturilor, ele căpătând o culoare verde-murdară (la acţiunea hidrogenului sulfurat asupra produselor de dezintegrare a hemoglobinei se formează sulfură de fier) şi miros neplăcut.

Gazele, formate la putrefacţia cadavrului, duc la balonarea intestinelor, pătrund în ţesuturi şi organe, care capătă un aspect spumos şi crepită la apăsare (*emfizem*

cadaveric). Rapiditatea autolizei cadaverice şi a putrefacţiei este în funcţie de temperatura mediului ambiant. Din această cauză cadavrele se păstrează la temperaturi joase. Autoliza cadaverică poate fi oprită prin îmbălsămare, care permite conservarea cadavrelor pe timp îndelungat. Însă îmbălsămarea modifică aspectul exterior al organelor şi îngreuează evaluarea caracterului leziunilor la examenul anatomopatologic sau medico-judiciar.

TULBURĂRILE CIRCULAŢIEI SANGUINE ŞI LIMFATICE

Activitatea vitală normală a organismului este asigurată de activitatea normală a organelor circulaţiei sanguine şi limfatice, aflate într-o unitate structural-funcţională strânsă.

Lucrul organelor circulaţiei sanguine determină, în primul rând, nivelul proceselor metabolice în fiecare ţesut şi fiecare organ, necesar pentru îndeplinirea funcţiei lor specializate. Această funcţie de *transport – metabolism* aparatul circulator o îndeplineşte în comun cu sistemul limfatic de drenaj şi sistemul sanguin. Deci, în cadrul microcirculaţiei, cu ajutorul căreia se realizează schimbul transcapilar, aparatul circulator şi sistemul limfatic, la fel şi sângele, exercită aceeaşi funcţie, activând în comun acord.

Noţiunea de "microcirculaţie" include un şir de procese, aşa ca legităţile circulaţiei sângelui în microvase, legităţile comportamentului celulelor sanguine (deformarea, agregarea, adeziunea), mecanismele de coagulare a sângelui, şi principalul – mecanismele schimbului transcapilar. Realizând schimbul transcapilar, microcirculaţia asigură homeostazia tisulară.

Aparatul circulator coordonează şi uneşte la un loc organe şi sisteme funcţional diferite în interesul organismului ca un tot unitar. Această *funcţie coordonatoare în privinţa homeostaziei* aparatul circulator o îndeplineşte cu ajutorul sistemului limfatic. Activitatea aparatului circulator, precum şi a celui limfatic, este asigurată de mecanismele de reglare neurohormonală (aparatul nervos al inimii, receptorii vaselor, centrul vasomotor, constantele umorale ale sângelui, limfei, vasoconstrictorii şi vasodilatatorii etc.). Dar aparatul circulator, ca şi sistemul limfatic, se integrează într-un tot unitar nu numai în aspect funcţional, dar şi structural: inima – sursa circulaţiei sanguine, vasele – sursa distribuirii sângelui şi colectării limfei, patul microcirculator – sediul schimbului transcapilar şi metabolismului tisular. Totuşi integrarea structural-funcţională a acestor două sisteme nu exclude specificitatea structurală şi particularităţile funcţionale ale acestora în diferite organe şi ţesuturi.

Reieşind din cele spuse putem schiţa câteva poziţii principiale, referitoare la tulburările circulaţiei sanguine şi limfatice. În primul rând, tulburările circulaţiei sanguine nu pot fi studiate separat de cele ale circulaţiei limfatice şi starea sistemului sanguin, deoarece aceste sisteme sunt strâns legate structural şi funcţional. În al doilea rând, tulburările circulaţiei sanguine şi limfatice duc la tulburarea metabolismului tisular (celular), şi, prin urmare, la dereglarea structurii ţesutului (celulei), dezvoltarea diferitelor distrofii şi a necrozei. Morfologia acestor leziuni, în afară de semne comune, proprii tuturor organelor şi ţesuturilor, poartă şi un şir de trăsături particulare,

caracteristice doar organului sau ţesutului dat, determinate de particularităţile lor structural-funcţionale, şi în special de particularităţile sistemelor circulator şi limfatic.

Tulburările circulaţiei sanguine şi limfatice apar nu numai în urma dereglărilor aparatului circulator şi sistemului limfatic, dar şi a reglării neuroumorale a activităţii inimii, a leziunilor structurale la diferit nivel – inimii, vaselor sanguine, patului microcirculator, vaselor limfatice, canalului limfatic toracic. În cazul tulburării reglării activităţii inimii, a dezvoltării în inimă a unui proces patologic apar tulburări g e n e r a l e ale circulaţiei sanguine şi limfatice, iar în cazul perturbării reglării funcţiei patului vascular într-o zonă sau alta, ca şi în leziunile lor structurale – tulburări circulatorii l o c a l e. Tulburările locale ale circulaţiei sanguine (de ex., hemoragia în creier) pot cauza tulburări generale. Tulburările generale şi locale ale circulaţiei sanguine şi limfatice, observate în multe afecţiuni, pot agrava evoluţia lor.

TULBURĂRILE CIRCULAŢIEI SANGUINE

Tulburările circulaţiei sanguine pot fi divizate în 3 grupe:

1) Tulburări ale volumului de sânge, reprezentate de hiperemie (arterială şi venoasă) şi ischemie; 2) tulburări ale permeabilităţii pereţilor vaselor din care fac parte hemoragia şi plasmoragia; 3) tulburări în circulaţia şi starea fizică a sângelui (în reologia sângelui) sub formă de stază, fenomenul-sludge, tromboză şi embolie.

Multe din aceste varietăţi de tulburări ale circulaţiei sanguine sunt strâns legate patogenic şi prezintă relaţii de cauză şi efect, de ex., legătura hemoragiei, plasmoragiei şi a edemului cu hiperemia; legătura ischemiei cu embolia şi tromboza, iar a celei din urmă cu staza şi hiperemia venoasă. Tulburările circulaţiei sanguine stau la baza multor sindroame clinice: *insuficienţa cardiacă (cardio-vasculară) acută şi cronică, coagularea diseminată intravasculară* a *sângelui (sindromul CDI), sindromul tromboembolic.* Aceste sindroame induc dezvoltarea *şocului.*

La făt, nou-născut şi la copiii în primii 3 ani de viaţă hiperemia generală şi locală, anemia, hemoragiile, staza apar mai uşor şi mai des decât la adulţi din cauza imaturităţii mecanismelor de reglare a circulaţiei sanguine. Tromboza şi infarctul la copii se întâlnesc mult mai rar, decât la adulţi. Aceste tulburări ale circulaţiei sanguine apar cu predominanţă în legătură cu viciile de dezvolare ale sistemului cardio-vascular, asocierea la ele a infecţiei septice secundare sau în unele boli infecţioase acute (difteria, miocardita virotică ş.a.).

HIPEREMIA

Hiperemia poate fi arterială şi venoasă.

Hiperemia arterială

Hiperemia arterială reprezintă o creştere a volumului de sânge într-un organ sau ţesut datorită afluxului excesiv de sânge arterial. Poate avea un *caracter general* în cazul sporirii volumului de sânge circulant sau a numărului de eritrocite. În astfel de cazuri se observă coloraţia roşie a pielii şi mucoaselor şi creşterea tensiunii arteriale. Mai frecvent hiperemia arterială poartă un *caracter local* şi apare din diferite cauze.

Hiperemia arterială poate fi f i z i o l o g i c ă, condiţionată de acţiunea unor doze adecvate ale factorilor fizici şi chimici, în emoţii pozitive şi negative (hiperemia

reflexă), la efort funcțional al organelor (hiperemie funcțională) și hiperemia arterială patologică.

Reieșind din particularitățile etiologiei și mecanismului de evoluție, se disting următoarele variante de hiperemie arterială patologică: angioneurotică (neuroparalitică), colaterală, hiperemia după anemie (postanemică), hiperemia ex vacuo, inflamatorie, hiperemia pe fondul fistulei arteriovenoase.

Hiperemia angioneurotică (neuroparalitică) este o consecință a excitării nervilor vasodilatatori sau a paraliziei nervilor vasoconstrictori. Pielea și mucoasele devin roșii, ușor tumefiate, la palpare sunt calde sau fierbinți. Această varietate de hiperemie poate apărea în anumite regiuni ale corpului la dereglarea inervației, pe pielea și mucoasele feței în unele boli infecțioase, însoțite de afectarea ganglionilor sistemului nervos simpatic. Această hiperemie dispare rapid și fără urmări.

Hiperemia colaterală este condiționată de dereglări ale circulației sângelui prin trunchiul arterial magistral, obturat cu tromb sau embol. În aceste cazuri sângele se îndreaptă prin vasele colaterale. Lumenul lor se dilată în mod reflex, afluxul de sânge arterial crește și țesutul capătă o cantitate sporită de sânge.

Hiperemia după anemie (postanemică) se întâlnește în cazurile când factorul care a provocat comprimarea arterei (tumoare, acumulare de lichid în cavități, ligaturi etc.) și a cauzat anemia locală a țesutului este înlăturat rapid. În aceste cazuri vasele țesutului anemiat se dilată brusc și se supraumplu cu sânge, ceea ce poate duce nu numai la ruperea lor și hemoragie, dar și la anemierea altor organe, de ex., a creierului, în legătură cu redistribuirea bruscă a sângelui. Din această cauză așa manipulări, ca evacuarea lichidului din cavitățile corpului, extirparea unor tumori de dimensiuni mari, scoaterea garoului se efectuează lent.

Hiperemia ex vacuo (de la lat. *vacuum* – gol) se dezvoltă în urma scăderii presiunii barometrice. Poate fi *generală*, de ex., la scafandri și chesonieri la ridicarea lor rapidă dintr-un mediu cu presiunea înaltă. Hiperemia apărută în aceste condiții se asociază cu embolia gazoasă, tromboza vaselor și hemoragii.

Hiperemia ex vacuo locală apare pe piele de ex., sub acțiunea ventuzelor, care formează deasupra unei anumite zone a pielii un spațiu rarefiat.

Hiperemia inflamatorie este un component permanent al inflamației (vezi *Inflamația*).

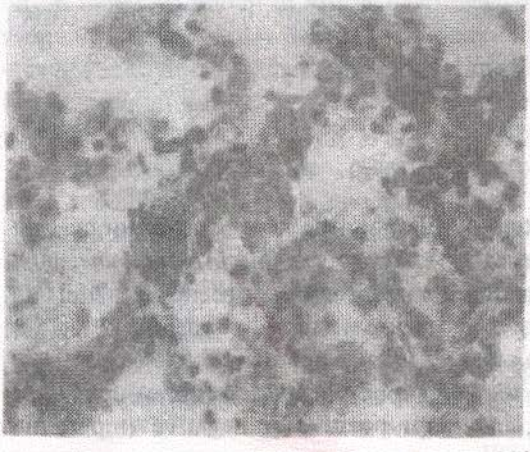


Fig. 53. Hiperemie venoasă. Capilarele și venele plămânului sunt dilatate și supraumplute cu sânge.

Hiperemia pe fond de fistulă arteriovenoasă apare, de ex., în cazul unor plăgi prin armă de foc sau alte traumatisme, când se formează un şunt între arteră şi venă şi sângele arterial pătrunde în venă.

Importanţa hiperemiei arteriale patologice este determinată cu precădere de forma ei. Hiperemia colaterală, de ex., este în fond compensatoare, asigurând circulaţia sanguină în cazul obstrucţiei trunchiului arterial. Hiperemia inflamatorie este un element obligatoriu al acestei reacţii adaptativ-compensatoare, iar hiperemia ex vacuo devine unul din componentele bolii chesonierilor.

Hiperemia venoasă

Hiperemia venoasă reprezintă o creştere a volumului de sânge într-un organ sau ţesut datorită reducerii refluxului de sânge, afluxul de sânge rămânând neschimbat. Staza sângelui venos (*hiperemia de stază*) induce dilatarea venelor şi capilarelor (fig.53), încetinirea circulaţiei sângelui prin ele, ceea ce determină declanşarea hipoxiei, creşterea permeabilităţii membranelor bazale ale capilarelor.

Hiperemia venoasă poate fi generalizată şi locală.

Hiperemia venoasă generalizată

Hiperemia venoasă generalizată se dezvoltă în legătură cu patologia inimii, care duce la insuficienţă cardiacă (cardiovasculară) acută sau cronică. Hiperemia venoasă generalizată poate fi acută şi cronică.

În hiperemia venoasă generalizată acută, care este o manifestare a sindromului de *insuficienţă cardiacă acută* (de ex., insuficienţa capacităţii contractile a miocardului în infarct miocardic, miocardită acută), în urma lezării hipoxice a barierelor histohematice şi creşterii pronunţate a permeabilităţii capilare în ţesuturi se observă infiltraţia plasmatică (plasmoragia) şi edem, stază în capilare şi hemoragii multiple prin diapedeză, în organele parenchimatoase apar leziuni distrofice şi necrotice. Particularităţile structural-funcţionale ale organului, în care apare staza venoasă, determină predominanţa edemului, leziunilor plasmoragice, hemoragice sau distrofice şi necrotice. Este posibilă şi combinaţia lor. Particularităţile histofiziologice ale barierei aerohematice în plămâni explică prevalarea edemului şi a hemoragiilor în staza venoasă acută. În rinichi, datorită particularităţilor structurii nefronului şi a circulaţiei sanguine, se dezvoltă în special modificări distrofice şi necrotice, mai ales în epiteliul tubilor. În ficat specificitatea angioarhitectonicii şi circulaţiei sanguine în lobulul hepatic generează în caz de heperemie acută hemoragii şi necroze centrolobulare.

Hiperemia venoasă generalizată cronică se dezvoltă în sindromul de *insuficienţă cardiacă (cardiovasculară) cronică*, care complică multe boli cronice ale inimii (valvulopatii, cardiopatia ischemică, miocardita cronică, cardiomiopatii, fibroelastoza endocardică etc.). Provoacă tulburări grave, adeseori ireversibile, în organe şi ţesuturi. Menţinerea timp îndelungat a stării de hipoxie tisulară determină apariţia nu numai a plasmoragiei, edemului, stazei şi hemoragiilor,

distrofiei şi necrozei, dar şi a *modificărilor atrofice şi sclerotice*. Modificările sclerotice sau proliferarea excesivă a ţesutului conjunctiv se produc în urma stimulării de către hipoxia cronică a sintezei colagenului în fibroblaşti şi celule asemănătoare. Înlocuirea elementelor parenchimatoase cu ţesut conjunctiv induce dezvoltarea i n d u r a ţ i e i d e s t a z ă a o r g a n e l o r ş i ţ e s u t u r i l o r. Ultima verigă în cercul vicios al hiperemiei venoase cronice îl constituie b l o c u l c a p i l a r - p a r e n c h i m a t o s, dezvoltat în legătură cu "îngroşarea" membranelor bazale ale endoteliului şi epiteliului prin producţia excesivă a colagenului de către fibroblaşti, celulele musculare netede şi lipofibroblaşti.

M o d i f i c ă r i l e o r g a n e l o r în staza venoasă cronică, în pofida unui şir de trăsături comune (i n d u r a ţ i a d e s t a z ă), au şi unele particularităţi.

P i e l e a, îndeosebi a membrelor inferioare, devine rece şi capătă o colorație albăstruie-violetă (c i a n o z ă). Venele pielii şi ţesutului celuloadipos subcutanat sunt dilatate, supraumplute cu sânge; vasele limfatice de asemenea sunt dilatate şi supraumplute cu limfă. Sunt pronunţate edemul dermului şi ţesutului celuloadipos subcutanat şi proliferarea ţesutului conjunctiv în piele. Staza venoasă, edemul şi scleroza pielii favorizează apariţia proceselor inflamatorii şi ulceraţiilor, care nu se vindecă timp îndelungat.

F i c a t u l în staza venoasă cronică este mărit, de consistenţă dură, cu marginile rotunjite, suprafaţa secţiunilor pestriţă, de culoare cenuşiu-gălbuie cu puncte de culoare roşie-închisă, amintind o nucuşoară, de aceea un astfel de ficat este numit *muscad* (fig.54, p.113).

L a e x a m e n m i c r o s c o p i c se constată hiperemia doar a porţiunilor centrale ale lobulilor, unde hepatocitele sunt distruse (fig.54), secţiunea ficatului în aceste zone are culoarea roşie-închisă. Celulele hepatocite de la periferia lobulilor se găsesc în stare de distrofie, adeseori lipidică, ceea ce explică culoarea cenuşiu-gălbuie a ţesutului hepatic.

M o r f o g e n e z a leziunilor ficatului în staza venoasă îndelungată este complexă (schemaVI, p.114). Hiperemia selectivă a centrului lobulilor se explică prin faptul că staza în ficat cuprinde, în primul rând, venele hepatice, răspândindu-se pe venele colectoare şi centrale şi în cele din urmă pe sinusoide. Ultimele se dilată, dar numai în zonele centrale şi medii ale lobulilor, deoarece întâmpină rezistenţă din partea ramificaţiilor capilare ale arterei hepatice, care se varsă în sinusoide şi în care presiunea este mai mare decât în sinusoide. În centrul lobulilor pe măsura creşterii hiperemiei apar hemoragii, hepatocitele fiind supuse distrofiei, necrozei şi atrofiei. Hepatocitele de la periferia lobulilor se hipertrofiază compensator, asemănându-se cu cele centrolobulare. Proliferarea ţesutului conjunctiv în zonele de hemoragii şi de necroză a hepatocitelor ţine de proliferarea celulelor sinusoidelor – a lipocitelor, care pot îndeplini rolul de fibroblaşti (fig. 54, p.113), iar în apropierea venelor centrale şi colectoare – cu proliferarea fibroblaştilor adventiţiei acestor vene. În urma proliferării ţesutului conjunctiv în sinusoide apare o membrană bazală continuă (în ficatul normal ea lipseşte), prin urmare are loc *capilarizarea sinusoidelor*, formarea blocului capilaro-parenchimatos, care, agravând hipoxia, duce la progresarea leziunilor atrofice şi sclerotice ale ficatului. Acest proces este favorizat de şuntarea sângelui, care apare în scleroza pereţilor, obturarea lumenelor multor vene centrale şi colectoare, precum şi de staza limfatică progresivă. În final se dezvoltă *fibroza (scleroza) de stază a ficatului.*

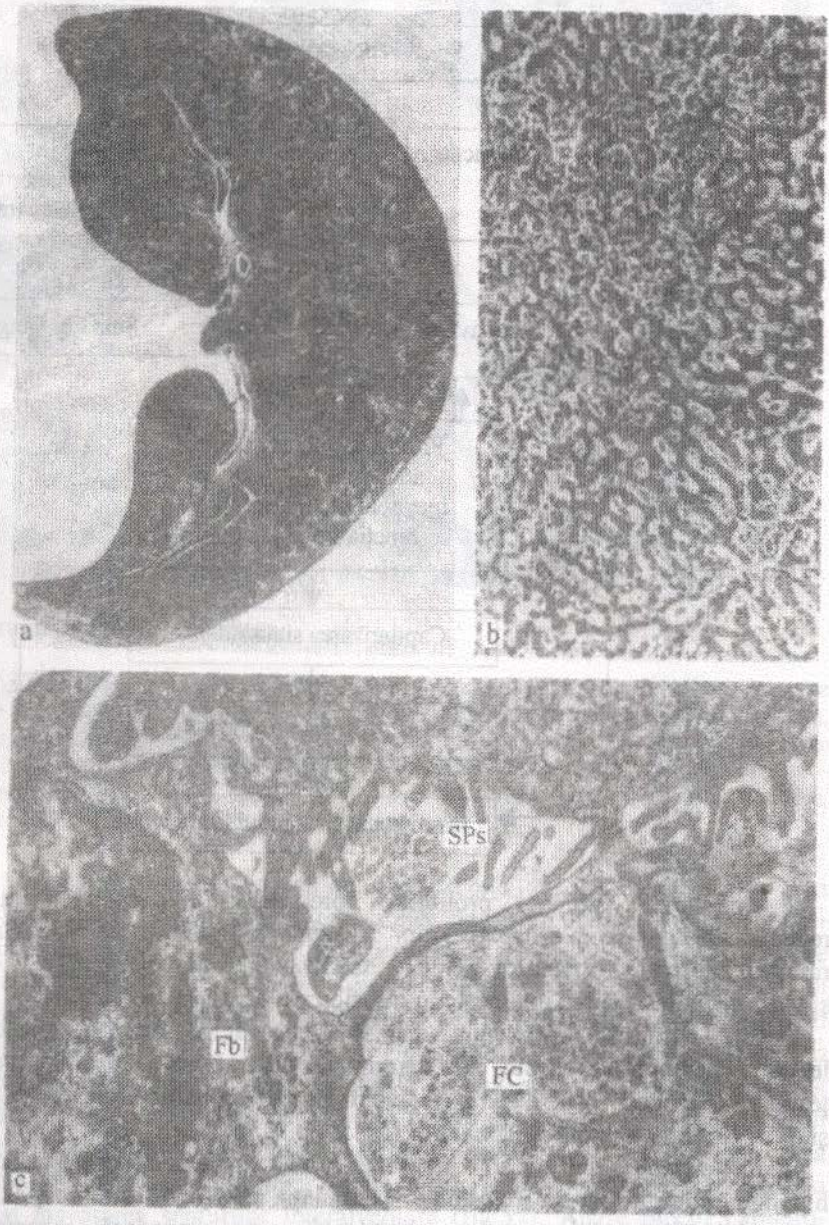
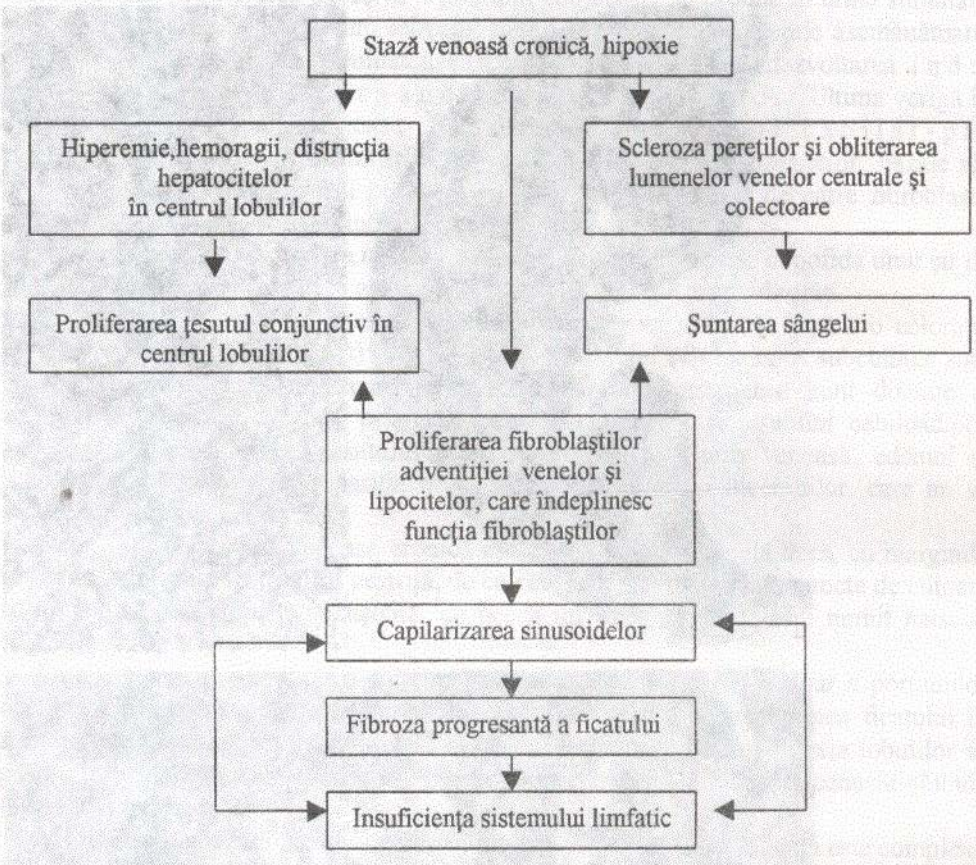


Fig. 54. Ficat muscad.

a – aspect pe secțiune; b – în centrul lobului hepatic (sus din stânga) sinusoidele sunt dilatate considerabil și hiperemiate, hepatocitele sunt distruse; la periferia lobului (jos din dreapta) ele persistă (imagine microscopică); c – în spațiul perisinusoidal (SPs) se află fibroblaști (Fb) și fibre colagene (FC). Microfotoelectronogramă. X 27000.

Schema VI. **Morfogeneza fibrozei de stază a ficatului**


Stază venoasă cronică, hipoxie
Hiperemie,hemoragii, distrucţia hepatocitelor în centrul lobulilor
Scleroza pereţilor şi obliterarea lumenelor venelor centrale şi colectoare
Proliferarea ţesutul conjunctiv în centrul lobulilor
Şuntarea sângelui
Proliferarea fibroblaştilor adventiţiei venelor şi lipocitelor, care îndeplinesc funcţia fibroblaştilor
Capilarizarea sinusoidelor
Fibroza progresantă a ficatului
Insuficienţa sistemului limfatic

Pe parcursul evoluţiei proliferării progresive a ţesutului conjunctiv apare regenerarea imperfectă a hepatocitelor cu formarea nodulilor de regenerare, restructurarea şi deformarea organului. Se dezvoltă *ciroza de stază (muscad) a ficatului*, numită şi *cardiacă*, deoarece se întâlneşte în insuficienţa cardiacă cronică.

În plămâni hiperemia venoasă cronică induce dezvoltarea a două tipuri de leziuni – hemoragii multiple, care determină *hemosideroza plămânilor*, şi proliferarea ţesutului conjunctiv sau *scleroza*. Plămânii îşi măresc volumul, devin de culoare brună şi duri – induraţia brună a plămânilor (fig.55, p.115).

În morfogeneza induraţiei brune a plămânilor rolul principal îi revine hiperemiei de stază şi hipertensiunii în circulaţia mică, care duc la hipoxie şi creşterea permeabilităţii vasculare, edem, hemoragii prin diapedeză (schema VII, p.117). Aceste modificări sunt precedate de un şir de procese adaptative în patul vascular al plămânilor. Hipertensiunea în circulaţia mică induce hipertrofia structurilor musculo-elastice ale ramificaţiilor mici ale arterei şi venei pulmonare cu restructurarea vaselor, ele devenind asemănătoare cu arterele de tip sfincterian, ceea ce protejează capilarele pulmonare de hiperemia lor bruscă. Cu timpul modificările adaptative ale vaselor pu-

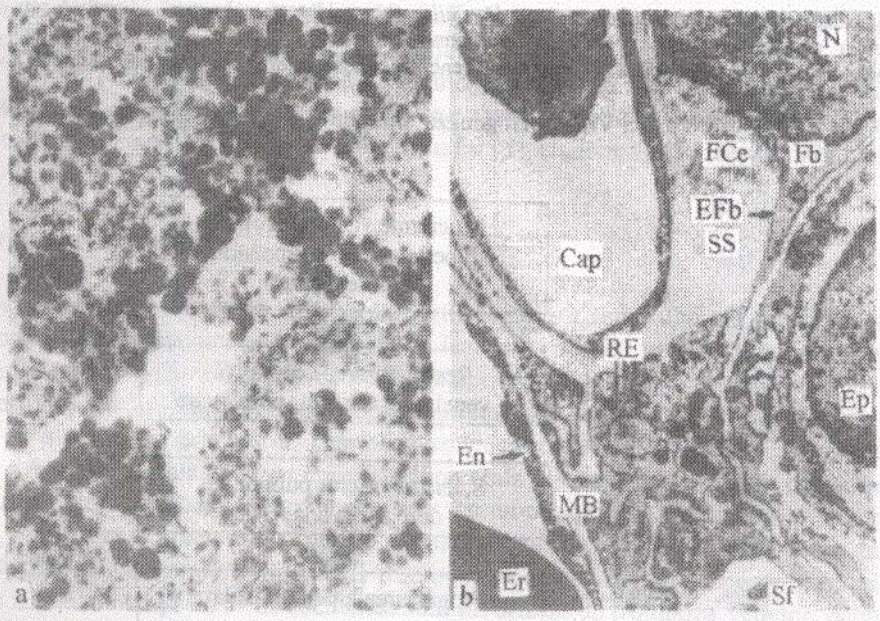


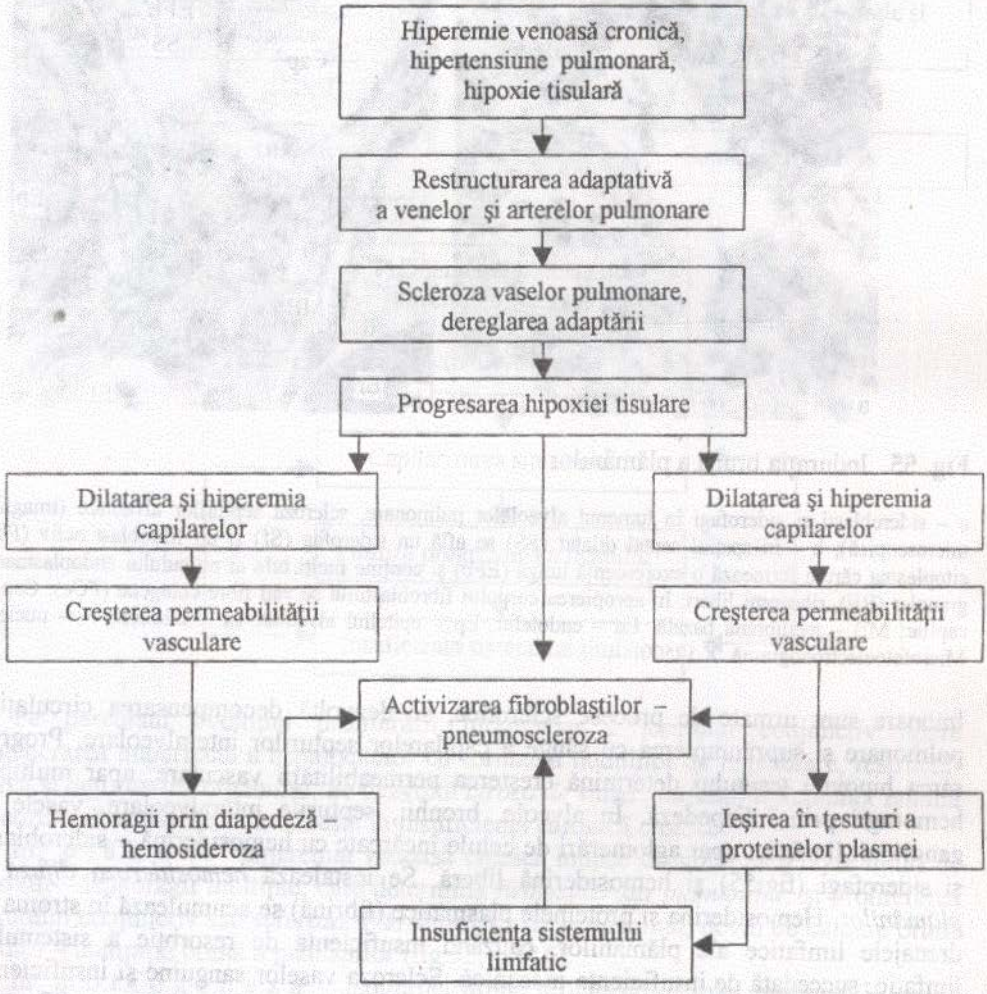
Fig. 55. Induraţia brună a plămânilor.

a – sideroblaşti şi siderofagi în lumenul alveolelor pulmonare, scleroza septurilor alveolare (imagine microscopică); b – în spaţiul septal dilatat (SS) se află un siderofag (Sf) şi un fibroblast activ (Fb), citoplasma căruia formează o excrescenţă lungă (EFb) şi conţine mulţi tubi ai reticulului endoplasmatic granular (RE), ribozomi liberi. În apropierea corpului fibroblastului se văd fibre colagene (FCe). Cap – capilar; MB – membrană bazală; En – endoteliu; Ep – epiteliul alveolar; Er – eritrocit; N – nucleu. Microfotoelectronogramă. X 12500.

lmonare sunt urmate de procese sclerotice, se dezvoltă decompensarea circulaţiei pulmonare şi supraumplerea cu sânge a capilarelor septurilor interalveolare. Progresarea hipoxiei ţesutului determină creşterea permeabilităţii vasculare, apar multiple hemoragii prin diapedeză. În alveole, bronhii, septurile interalveolare, vasele şi ganglionii limfatici apar aglomerări de celule încărcate cu hemosiderină – sideroblaşti şi siderofagi (fig.55) şi hemosiderină liberă. Se instalează *hemosideroza difuză a plămânilor*. Hemosiderina şi proteinele plasmatice (fibrină) se acumulează în stroma şi drenajele limfatice ale plămânilor, cauzând insuficienţa de resorbţie a sistemului limfatic, succedată de insuficienţa mecanică. Scleroza vaselor sanguine şi insuficienţa sistemului limfatic intensifică hipoxia pulmonară, care determină proliferarea fibroblaştilor şi îngroşarea septurilor interalveolare (fig.55). Apare blocul capilaro-parenchimatos, care încheie cercul vicios în morfogeneza induraţiei plămânilor – se dezvoltă *scleroza de stază a plămânilor*. Ea este mai evidentă în porţiunile inferioare ale plămânilor, unde este mai pronunţată staza venoasă şi sunt mai multe aglomerări de pigmenţi sanguini şi fibrină. Pneumoscleroza în induraţia brună a plămânilor, ca şi hemosideroza, se extinde caudo-apical şi depinde de gradul şi durata stazei venoase în plămâni.

Există *induraţia brună idiopatică a plămânilor* (hemosideroza pulmonară idiopatică sau esenţială; anemia pneumohemoragică remitentă; sindromul Ceelen–Gellerstedt). Boala se întâlneşte rar, cu precădere la copiii de la 3 până la 8 ani. Morfogeneza hemosiderozei pulmonare esenţiale nu se deosebeşte

S c h e m a VII. **Morfogeneza indurației brune a plămânilor**


Hiperemie venoasă cronică, hipertensiune pulmonară, hipoxie tisulară
Restructurarea adaptativă a venelor şi arterelor pulmonare
Scleroza vaselor pulmonare, dereglarea adaptării
Progresarea hipoxiei tisulare
Dilatarea şi hiperemia capilarelor
Dilatarea şi hiperemia capilarelor
Creşterea permeabilităţii vasculare
Creşterea permeabilităţii vasculare
Activizarea fibroblaştilor – pneumoscleroza
Hemoragii prin diapedeză – hemosideroza
Ieşirea în ţesuturi a proteinelor plasmei
Insuficienţa sistemului limfatic

principial de cea descrisă referitor la induraţia brună secundară a plămânilor, numai că hemosideroza în acest caz este mai pronunţată şi mai des se asociază cu hemoragii multiple. Cauză a bolii se consideră dezvoltarea incompletă a carcasei elastice a vaselor pulmonare, ceea ce condiţionează apariţia în plămâni a anevrismelor vaselor, stazei sanguine şi hemoragiilor prin diapedeză; nu este exclus rolul infecţiei şi intoxicaţiei, alergiei şi autoimunizării.

R i n i c h i i în staza venoasă cronică generalizată sunt măriţi, duri şi cianotici – induraţia *cianotică a rinichilor*. Deosebit de hiperemiate sunt venele substanţei medulare şi zonei limitrofe. Pe fondul stazei venoase se dezvoltă limfostaza.

Progresarea hipoxiei generează distrofia nefrocitelor porțiunilor principale ale nefronului și scleroza, care, însă nu este pronunțată.

În splină staza venoasă cronică de asemenea provoacă *induraţie cianotică.* Ea este mărită, dură, de culoare vișinie-închisă; se constată atrofia foliculilor și scleroza pulpei. În staza venoasă cronică generalizată indurația cianotică se observă și în alte organe.

Hiperemia venoasă locală

Hiperemia venoasă locală se observă în cazul dereglării refluxului sângelui venos de la un organ sau o parte anumită a corpului în legătură cu închiderea lumenului venei (prin tromb, embol) sau comprimarea ei din exterior (de tumoare, țesut conjunctiv proliferant). Așa, de ex., hiperemia venoasă pronunțată a tractului gastro-intestinal se produce în tromboza venei porta. *Ficatul muscad* și *ciroză muscadă a ficatului* se întâlnesc nu numai în hiperemia venoasă generalizată, dar și în inflamația venelor hepatice cu tromboza lor (tromboflebita obliterantă a venelor hepatice), fenomen caracteristic pentru boala (sindromul) Budd-Chiari. Cauza *indurației cianotice a rinichilor* poate fi tromboza venelor renale. Staza venoasă și edemul extremităților de asemenea sunt favorizate de tromboza venelor, dacă circulația colaterală este insuficientă.

Hiperemia venoasă locală poate apărea și în urma dezvoltării *colateralelor venoase,* la tulburarea sau sistarea refluxului sângelui prin venele magistrale principale (de ex., anastomozele portocavale în cazul dereglării refluxului sângelui prin vena porta). Venele colaterale supraumplute cu sânge se dilată considerabil, iar pereții lor se subțiază, ceea ce poate cauza hemoragii periculoase (de ex., din venele dilatate și efilate ale esofagului în ciroza hepatică).

Hiperemia venoasă poate induce nu numai leziuni hemoplasmoragice, distrofice, atrofice și sclerotice, dar și *infarcte venoase (de stază).*

Ischemia

Ischemia (de la gr. *ischo* – a reține) sau *anemia locală* reprezintă scăderea volumului de sânge în țesut, organ sau parte a corpului din cauza afluxului insuficient de sânge.

Anemia este o boală a sistemului hematopoietic și se caracterizează prin conținutul insuficient de eritrocite și hemoglobină (vezi *Anemia*). Anemia nu face parte din tulburările circulației sanguine.

Modificările țesuturilor, care apar la ischemie, sunt determinate în ultimă instanță de hipoxie sau anoxie, adică de insuficiența de oxigen. În dependență de cauzele, care au produs ischemia, rapiditatea instalării, durata hipoxiei și gradul de sensibilitate a țesuturilor la hipoxie în ischemie apar sau modificări fine la nivelul ultrastructurilor, sau leziuni grave distructive până la necroza ischemică – infarct.

În *ischemia acută* apar, de obicei, modificări distrofice și necrobiotice, precedate de modificări histochimice și ultrastructurale – dispariția din țesuturi a glicogenului, diminuarea activității fermenților oxidoreductori și distrucția mitocondriilor. Pentru

diagnosticul macroscopic se folosesc diferite săruri de tetrazoliu, telurit de potasiu, care în zonele din afara ischemiei (unde activitatea dehidrogenazelor este înaltă) se reduc şi colorează ţesutul în cenuşiu sau negru, iar în zonele ischemice (unde activitatea fermenţilor este diminuată sau absentă) rămân necolorate. Rezultatele studiului electrono-histochimic al modificărilor tisulare în anemia locală acută şi în infarct arată că ischemia acută este o *stare prenecrotică (de preinfarct).* În ischemia îndelungată se instalează atrofia elementelor parenchimatoase şi scleroza din cauza creşterii activităţii colagenosintetizante a fibroblaştilor.

În dependenţă de cauzele şi condiţiile de apariţie se disting următoarele varietăţi de ischemie: angiospastică, prin obturaţie, prin compresiune, în urma redistribuirii sângelui.

Ischemia angiospastică apare din cauza spasmului arterei provocat de acţiunea diferiţilor excitanţi. De ex., excitaţia dureroasă poate provoca spasmul arterelor şi ischemia anumitor segmente ale corpului. După acelaşi mecanism acţionează preparatele medicamentoase vasoconstrictoare (de ex., adrenalina). Ischemia angiospastică apare şi în afectele emoţionale negative ("angiospasmul emoţiilor nesatisfăcute").

Ischemia prin obturaţie se instalează la închiderea lumenului arterei de un tromb sau embol, proliferarea ţesutului conjunctiv în lumenul arterei în cazul inflamaţiei peretelui ei (endarterită obliterantă), îngustarea lumenului arterei de către placa aterosclerotică. Ischemia prin obturaţie, cauzată de tromboza arterei, deseori finalizează angiospasmul şi, invers, angiospasmul completează obturarea arterei cu tromb sau embol.

Ischemia prin compresiune se produce la compresiunea arterei de tumoare, exsudat, garou, ligatură.

Ischemia cauzată de redistribuirea sângelui se observă în hiperemia postanemică (vezi *Hiperemia arterială*). De ex., ischemia encefalului la extragerea lichidului din cavitatea abdominală, unde se îndreaptă cantităţi importante de sânge.

Importanţa şi consecinţele ischemiei sunt diferite şi depind de particularităţile factorului cauzal şi durata acţiunii lui. De ex., ischemia în spasmul arterei, de obicei, este de scurtă durată şi nu provoacă tulburări deosebite. În spasmul de lungă durată pot apărea leziuni distrofice şi chiar necroza ischemică (infarctul). Ischemia acută prin obturaţie este deosebit de periculoasă, deoarece deseori duce la infarct. Dacă obstrucţia lumenului arterei se produce lent, circulaţia sanguină poate fi restabilită cu ajutorul colateralelor şi consecinţele unei astfel de anemii pot fi neînsemnate. Ischemia de lungă durată mai devreme sau mai târziu duce la atrofie şi scleroză.

Hemoragia

Hemoragia reprezintă ieşirea sângelui din lumenul vasului sanguin sau din cavitatea inimii în mediul extern (hemoragie externă) sau într-o cavitate a corpului (hemoragie internă). Hemoragie externă pulmonară este hemoptizia (*haemoptoë*), hemoragia nazală (*epistaxis*), voma cu sânge (*haematemesis*), eliminarea sângelui prin scaun (*melaena*), hemoragia din uter (*metrorrhagia*). În hemoragia

internă sângele se poate acumula în cavitatea pericardului (*hemopericard*), pleurei (*hemotorax*), cavitatea abdominală (*hemoperitoneum*).

Dacă în hemoragie sângele se acumulează în țesuturi, atunci o astfel de hemoragie este numită *interstițială*, o formă particulară a hemoragiei. Acumularea de sânge coagulat în țesut cu dereglarea integrității lui poartă denumirea de *hematom* (fig.56) iar în cazul când elementele tisulare se păstrează – *imbibiție hemoragică* (i n f i l t r a ț i e h e m o r a g i c ă).

Hemoragiile interstițiale plate, de ex., în piele sau membranele mucoase, se numesc *sufuziuni sanguine*, iar hemoragiile punctiforme – *peteșii* sau *echimoze*.

Cauzele hemoragiei pot fi: ruptura, erodarea sau creșterea permeabilității peretelui vasului. *Hemoragia prin ruperea peretelui* inimii sau vasului (*haemorrhagia per rhexin*, de la lat. *rhexo* – a rupe) se întâlnește în traumatisme sau la apariția în peretele vascular a unor procese patologice, de ex., în necroză (infarct), inflamație sau scleroză.

Hemoragiile cauzate de traumatismul peretelui vasului se împart în p r i m a r e și s e c u n d a r e. Hemoragia primară se produce în momentul rănirii, iar cea secundară – peste o anumită perioadă de timp în legătură cu supurația plăgii și liza trombului, care astupă defectul vasului.

Ruptura inimii și hemoragia cel mai des sunt provocate de *necroză (infarct)*. Ruptura supravalvulară a aortei se produce adeseori în urma necrozei tunicii medii a peretelui ei (*medionecroză*). Inflamația tunicii medii a aortei (*mezaortită*), soldată cu scleroză în sifilis, de asemenea poate cauza ruptura peretelui aortei și hemoragie. Frecvent se întâlnesc *rupturile anevrismelor inimii*, aortei, arterelor cerebrale, arterei

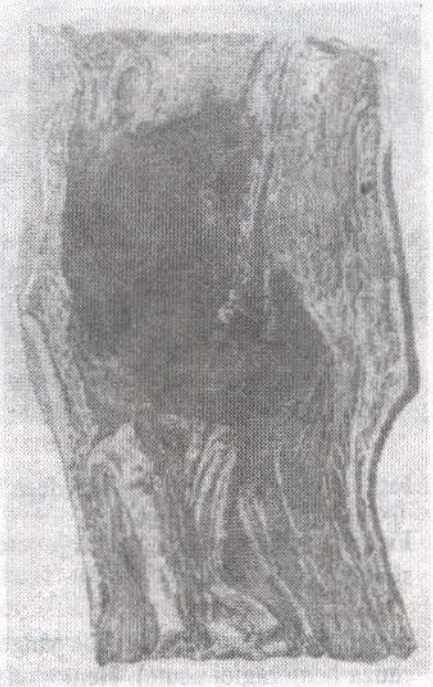


Fig. 56. Hematom vast în țesuturile moi ale articulației genunchiului format în urma unei plăgi prin armă de foc.

pulmonare și a vaselor altor organe, care provoacă hemoragii letale. La această categorie se referă și hemoragiile în ruptura capsulei organelor, cauzată de diferite procese patologice.

Hemoragia cauzată de erodarea peretelui vascular (*haemorrhagia per diabrosin*, de la gr. *diabrosis* – eroziune, erodare) sau *hemoragie erozivă* apare în multe procese patologice, dar mai frecvent în inflamație, necroză și tumori maligne. De ex., hemoragiile erozive prin erodarea peretelui vascular de fermenții proteolitici în focarele de inflamație

purulentă (apendicita purulentă), de sucul gastric – în fundul ulcerului gastric, de necroză cazeoasă (în peretele cavernei tuberculoase), în exulcerația tumorii canceroase (cancer ulcerat al rectului, stomacului sau glandei mamare). Hemoragia prin erodare se dezvoltă și în sarcină extrauterină (tubară), când vilozitățile coriale invadează și erodează peretele trompei uterine (trompa Fallopi) și a vaselor ei.

Hemoragia determinată de creșterea permeabilității peretelui vascular, hemoragia prin diapedeză (*haemorrhagia per diapedesis*, de la gr. *dia* – peste și *pedao* – a sări) (fig.57) se produce din arteriole, capilare și venule din diferite cauze. Importanță majoră au leziunile angioneurotice, dereglările microcirculației, hipoxia tisulară. Din această cauză hemoragiile prin diapedeză se întâlnesc frecvent în traumatismele encefalului, hipertensiune arterială, vasculitele sistemice, boli infecțioase și infecto-alergice, în bolile sistemului sanguin (hemoblastoze și anemii), coagulopatii. Hemoragiile prin diapedeză sunt neînsemnate, punctiforme (*purpura haemorrhagica*). Când hemoragiile prin diapedeză capătă un caracter sistemic ele devin o manifestare a *sindromului hemoragic.*

Consecințele. Resorbția sângelui, formarea unui chist pe locul hemoragiei (de ex. în encefal), incapsularea sau substituirea hematomului cu țesut conjunctiv, asocierea unei infecții și supurația.

Importanța hemoragiei este determinată de varietatea și cauza ei, cantitatea de sânge pierdut, durata ei. Ruptura inimii, aortei, anevrismului aortic duc la pierderea

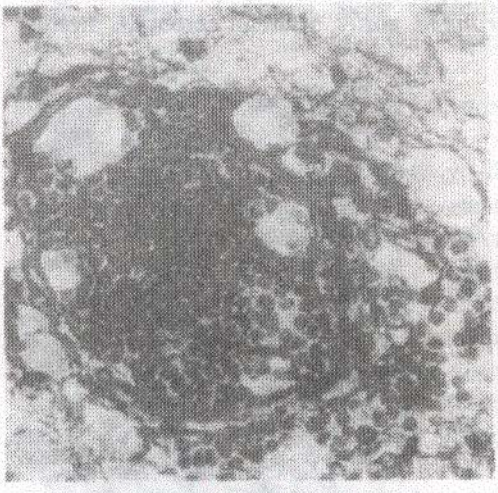


Fig. 57. Hemoragie prin diapedeză în țesutul cerebral.

Fig. 58. Infiltrație plasmatică a peretelui arterei de calibru mic (proteinele plasmatice sunt colorate în negru).

rapidă a unei cantități mari de sânge și în majoritatea cazurilor la moarte (moartea din cauza hemoragiei acute). Hemoragia de lungă durată (câteva zile), de asemenea poate duce la pierderea unei cantități mari de sânge și la exit (moarte din cauza anemiei acute). Repetarea periodică a hemoragiilor de lungă durată (de ex. în boala ulceroasă a

stomacului şi duodenului, hemoroizi) poate da naştere la anemie cronică (anemie posthemoragică). Importanţa hemoragiei depinde în mare măsură de localizarea ei. Deosebit de periculoasă, uneori mortală, este hemoragia cerebrală (manifestare a ictusului hemoragic în boala hipertensivă, a rupturii anevrismului arterei cerebrale). Deseori este mortală şi hemoragia în plămâni în cazul rupturii anevrismului arterei pulmonare, erodarea vasului în peretele cavernei tuberculoase ş.a. Hemoragiile masive în ţesutul celuloadipos subcutanat, în muşchi nu prezintă un pericol real pentru viaţă.

Plasmoragia

Plasmoragia reprezintă ieşirea plasmei din patul vascular. Ea induce infiltraţia peretelui vascular şi a ţesuturilor adiacente cu plasmă – *infiltraţia plasmatică.*

Plasmoragia este una din manifestrile dereglării *permeabilităţii vasculare,* care în condiţii normale asigură metabolismul transcapilar.

Schimbul de substanţe prin peretele capilarului se efectuează cu ajutorul mecanismelor ultrafiltraţiei, difuziei şi transportului microvezicular. *Ultrafiltraţia* este pătrunderea substanţelor prin porii din membrane sub influenţa presiunii hidrostatice sau osmotice. În *difuzie* trecerea substanţelor din sânge în ţesut şi din ţesut în sânge este determinată de gradientul concentraţiei acestor substanţe de ambele părţi ale peretelui capilarului (difuzie pasivă) sau cu ajutorul fermenţilor membranelor celulare – permeazelor (difuzie activă). *Transportul microvezicular, micropinocitoza* sau *citopemzisul* asigură trecerea oricăror macromolecule ale plasmei sanguine prin celulele endoteliale; acesta este un proces metabolic activ, confirmat de activitatea fermentativă înaltă a microveziculelor. Calea intercelulară în metabolismul transcapilar joacă un rol neînsemnat. A fost demonstrată existenţa unor particularităţi organice ale permeabilităţii vasculare. Organe cu permeabilitatea vasculară relativ înaltă sunt ficatul, splina, măduva osoasă, iar cu permeabilitatea vasculară relativ joasă – inima, plămânii, encefalul şi organele cu o poziţie intermediară – rinichii, intestinul, glandele endocrine.

La **examen microscopic** se observă îngroşarea şi omogenizarea pereţilor arteriolei în urma imbibiţiei plasmatice (fig.58, p.120). Plasmoragia extrem de pronunţată duce la *necroză fibrinoidă.*

La examen electronomicroscopic creşterea permeabilităţii vasculare se manifestă prin hipervacuolizare, edem sau subţierea endoteliului, apariţia în el a fenestrelor şi tunelurilor, a unor fisuri intercelulare largi, deteriorarea integrităţii membranei bazale. Aceste modificări demonstrează, că în plasmoragie participă atât căile transendoteliale, cât şi cele interendoteliale.

Mecanismul dezvoltării. Patogeneza plasmoragiei şi imbibiţiei plasmatice este determinată de două condiţii de bază – *lezarea vaselor patului microcirculator şi modificările constantelor sângelui,* care favorizează creştrea permeabilităţii vasculare. Lezarea microvaselor este cauzată mai frecvent de tulburările neuro-vasculare (spasm), hipoxia tisulară, reacţiile imunopatologice. Modificările sângelui, care favorizează plasmoragia, se reduc la creşterea conţinutului de substanţe vasoactive în plasmă (histamină, serotonină), anticoagulanţilor naturali (heparină, fibrinolizină), proteinelor macrodisperse, lipoproteidelor, apariţia complexelor imune, dereglarea proprietăţilor reologice. Plasmoragia se întâlneşte în boala hipertensivă, ateroscleroză, valvulopatii cardiace decompensate, boli infecţioase, infecto-alergice şi autoimune.

Consecinţele. Imbibiţia plasmatică finalizează prin dezvoltarea *necrozei fibrinoide* şi *hialinozei vaselor.*

Importanța plasmoragiei constă, în primul rând, în tulburarea metabolismului transcapilar, care duce la leziuni structurale în organe și țesuturi.

Staza

Staza (de la lat. *stasis* – oprire) se caracterizează prin oprirea circulației sângelui în vasele patului microcirculator, îndeosebi în capilare. Ea este precedată, de obicei, de încetinirea pronunțată a curentului sanguin, denumită *stare prestatică* sau *prestază*.

Particularități distinctive ale *fenomenului-sludge* (de la engl. *sludge* – nămol) sunt alipirea eritrocitelor, leucocitelor sau trombocitelor una de alta și creșterea viscozității plasmei, ceea ce îngreuează perfuzia sângelui prin vasele patului microcirculator. Fenomenul-sludge poate fi considerat ca o varietate de stază.

Mecanismul dezvoltării. Rolul central în declanșarea stazei aparține *modificărilor proprietăților reologice ale sângelui*, manifestate prin intensificarea agregării intracapilare a eritrocitelor, ceea ce duce la creșterea rezistenței curentului sanguin în capilare, încetinirea și oprirea lui. Staza nu este însoțită de hemoliză și coagularea sângelui. Agregarea intracapilară a eritrocitelor este favorizată de: leziunile capilarelor, care duc la creșterea permeabilității pereților lor – plasmoragie; modificările proprietăților fizico-chimice ale eritrocitelor, în special scăderea potențialului lor superficial; modificările compoziției proteinelor sângelui datorită creșterii conținutului fracțiunilor macrodisperse; tulburări discirculatorii – hiperemia venoasă (*staza congestivă*) sau (*staza ischemică*), tulburări ale inervației patului microcirculator.

Cauzele stazei sunt tulburările discirculatorii. Ele pot fi cauzate de acțiunea factorilor fizici (temperatura ridicată, frigul) și chimice (acizi, baze); se dezvoltă în boli infecțioase (malarie, tifos exantematic), infecto-alergice și autoimune (boli reumatice), boli cardiovasculare (valvulopatii cardiace, cardiopatia ischemică).

Importanța stazei depinde nu numai de durata ei, dar și de sensibilitatea organului sau țesutului la insuficiența de oxigen (encefalul). Staza este un fenomen reversibil; starea după rezolvarea stazei se numește p o s t s t a t i c ă. Staza ireversibilă duce la necrobioză și necroză.

Tromboza

Tromboza (de la gr. *thrombosis* – închegare) este coagularea intravitală a sângelui în lumenul unui vas sau în cavitățile inimii. Cheagul de sânge astfel format se numește *tromb*.

Coagularea limfei de asemenea este o tromboză, iar cheagul limfatic intravascular este și el un tromb. Limfotromboza și hemotromboza decurg după mecanisme diferite.

În conformitate cu concepțiile actuale coagularea sângelui decurge în patru stadii:

I – protrombokinază + activatori → trombokinază (tromboplastină activă);

II – protrombină + Ca^{2+} + trombokinază → trombină;

III – fibrinogen + trombină → fibrină-monomer;

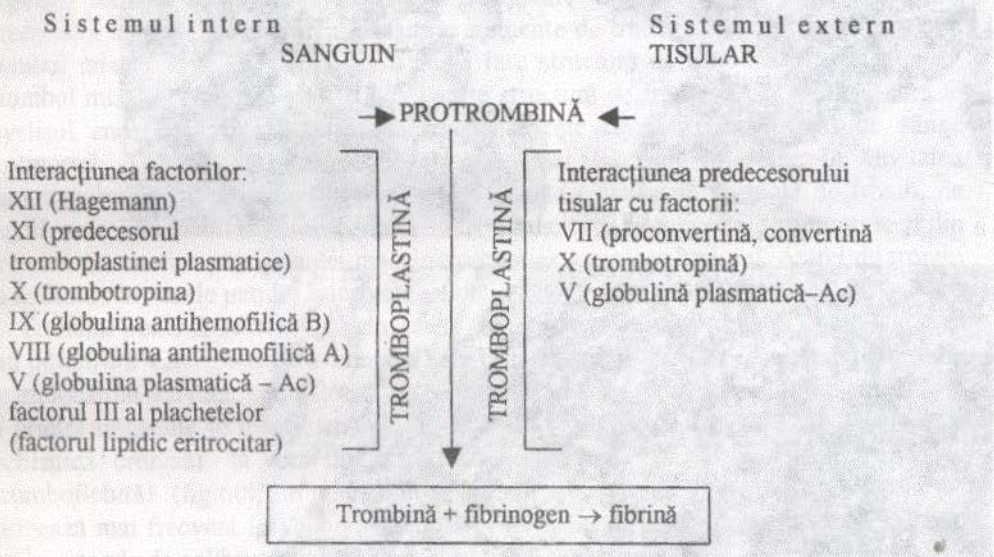
IV – fibrină-monomer + factor fibrinostimulator → fibrină-polimer.

Procesul de coagulare a sângelui se produce sub formă de reacții în cascadă (teoria "cascadei") datorită activării consecutive a proteinelor-precursoare sau a factorilor de

coagulare, conţinuţi în sânge sau în ţesuturi. În baza celor spuse distingem sistemul de coagulare intern (sângele) şi extern (ţesuturi). Interrelaţiile acestor două sisteme de coagulare sunt reprezentate în schema VIII.

Trebuie de menţionat, că în afară de sistemul de coagulare există şi *sistemul de anticoagulare*, ceea ce asigură reglarea sistemului de hemostază – starea lichidă a sângelui în patul vascular în condiţii normale. Deci, tromboza reprezintă o manifestare a perturbării reglării sistemului de hemostază.

Schema VIII. **Interrelaţiile dintre sistemele intern şi extern ale coagulării sângelui (după V.Kudreaşov)**



Mecanismul dezvoltării. Formarea trombului include patru stadii consecutive: aglutinarea trombocitelor, coagularea fibrinogenului şi formarea fibrinei, aglutinarea eritrocitelor, precipitarea proteinelor plasmatice.

Aglutinarea trombocitelor precedă precipitarea lor din curentul sanguin, deplasarea orientată şi alipirea (adeziunea) pe locul leziunii învelişului endotelial (fig.59, p.124). Probabil, "trauma" trombocitelor înlesneşte eliberarea complexului lipoproteidic al zonelor periferice ale plachetelor (hialomer), care posedă proprietăţi de aglutinare. Aglutinarea trombocitelor se termină cu degranularea lor, eliberarea serotoninei şi a factorului tromboplastic al plachetelor sanguine, ceea ce duce la formarea tromboplastinei active şi declanşarea fazelor ulterioare ale coagulării sângelui.

Coagularea fibrinogenului şi formarea fibrinei (fig.59) ţin de reacţia fermentativă (tromboplastină→ trombină → fibrinogen → fibrină), iar ca matrice pentru fibrină serveşte zona "dezgolită" a plachetelor, care conţine un ferment cu proprietăţi retractile (retractozima plachetelor). Activitatea retractozimei, ca şi a serotoninei, eliberate la dezintegrarea plachetelor şi care posedă proprietăţi vasoconstrictive, duce la "stocarea"

cheagului de fibrină, care captează *leucocite, eritrocite aglutinante şi proteine plasmatice precipitante* (fig.59).

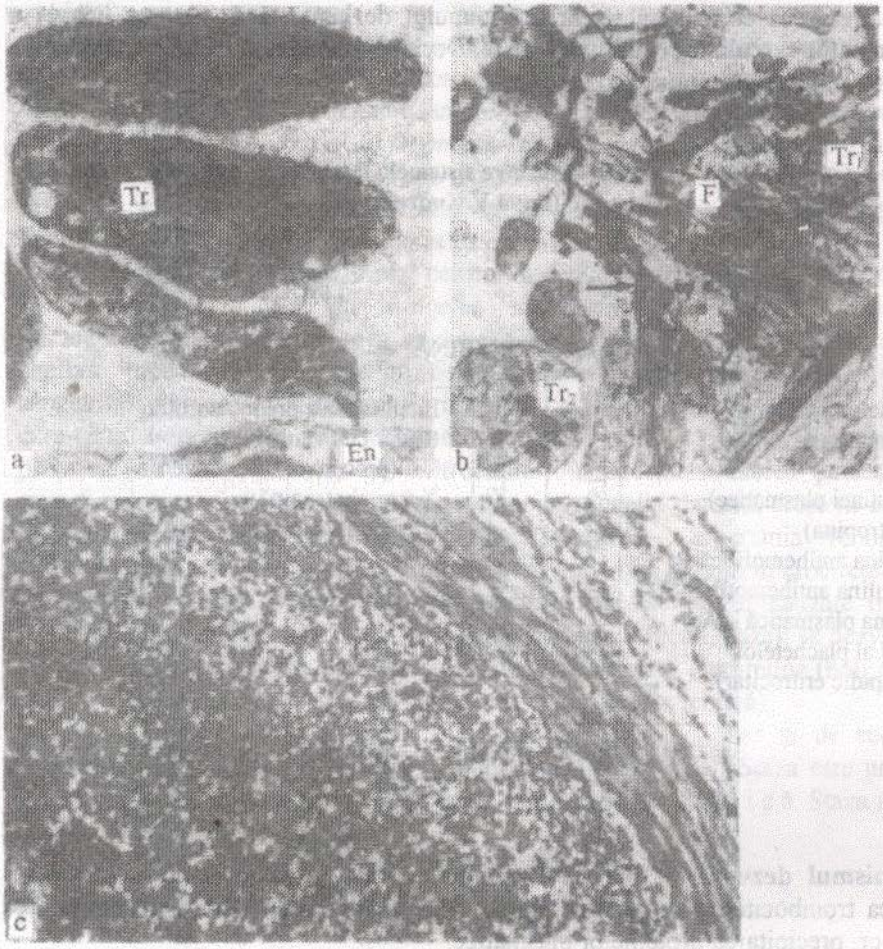


Fig. 59. Morfogeneza trombogenezei.

a – primul stadiu de formare a trombului. Aglomerări nu prea mari de trombocite (Tr) lângă celula endotelială lezată (En) X 14000 (după Aschoff şi Freeman); b – stadiul al doilea de formare a trombului. La nivelul lezării endoteliului se văd aglomerări de trombocite (Tr_1), fibrină (F), şi Tr_2 – trombocite intacte. X 7500 (după Aschoff şi Freeman); c – mase trombotice, constituite din fibrină, leucocite şi eritrocite aglutinante.

Morfologia trombului. Trombul aderă la peretele vascular în locul lezării lui, unde a început procesul de formare a trombului. Suprafaţa lui este gofrată (fig.60), ceea ce reflectă precipitarea ritmică a trombocitelor aglutinante, dezintegrarea lor ulterioară şi depunerea filamentelor de fibrină în condiţii de flux sanguin continuu. Trombul este, de regulă, de consistenţă dură, uscat. Dimensiunile trombului sunt diferite – de la

microscopice până la trombi care umplu cavităţile inimii sau lumenul unui vas de calibru mare pe o lungime considerabilă.

Trombul este constituit, de obicei, din trabecule ramificate de trombocite aglutinante printre care se află fascicule de fibrină cu eritrocite şi leucocite (fig.59).

În dependenţă de structură şi aspectul exterior, condiţionate de particularităţile şi ritmul procesului de formare a trombilor, se disting trombi albi, roşii, micşti (stratificaţi) şi hialini.

Trombul alb este constituit din trombocite, fibrină şi leucocite (fig.60, p. 126); se formează lent, în condiţii de circulaţie sanguină rapidă (mai frecvent în artere). *Trombul roşu*, pe lângă trombocite şi fibrină, conţine un număr mare de eritrocite (fig.60); se formează rapid, în condiţii de torent sanguin lent (de regulă, în vene). *Trombul mixt*, întâlnit cel mai des (fig.60), are o structură stratificată (*tromb stratificat*), aspect pestriţ (vârgat), conţine elemente de tromb alb şi de tromb roşu. În trombul mixt putem distinge capul (are structură de tromb alb), corpul (trombul mixt propriu-zis) şi coada (are structură de tromb roşu). Capul aderă la învelişul endotelial al vasului, ceea ce deosebeşte trombul de cheagul de sânge postmortal. Trombii stratificaţi se formează mai frecvent în vene, în cavitatea anevrismului aortic şi cardiac. *Trombul hialin* este o varietate specială de tromb, de regulă nu conţine fibrină, fiind constituit din eritrocite şi trombocite dezintegrate şi din proteine plasmatice precipitante; masele trombotice amintesc hialinul. Astfel de trombi se întâlnesc în vasele patului microcirculator.

Trombul poate fi *parietal*, când o parte din lumenul vasului rămâne liberă (fig.60), sau *obliterant* când obturează lumenul (fig.60). Trombul parietal se observă în inimă pe endocardul valvular sau parietal în inflamaţia lui (tromboendocardită), în urechiuşe şi printre trabecule în insuficienţa cardiacă cronică (valvulopatie cardiacă, cardiopatie ischemică cronică), în arterele mari în ateroscleroză, în vene la inflamaţia lor (tromboflebită) (fig.60), în anevrismele inimii şi vaselor. Trombul obliterant se formează mai frecvent în vene şi în arterele mici la creşterea trombului parietal, mai rar în arterele de calibru mare şi în aortă.

Creşterea trombului se produce prin suprapunerea maselor trombotice pe trombul primar; trombul poate creşte atât în direcţia curentului sanguin, cât şi împotriva lui. Uneori trombul, care a început să se formeze în vene, de ex., în venele gambei, creşte în direcţia curentului sanguin, ajungând până la vasele colectoare (vena cavă inferioară). Astfel de tromboză se numeşte *progresivă*. Trombul în curs de creştere din atriul stâng se poate rupe de suprafaţa endocardului. Rămânând în stare liberă în cavitatea atriului, el se "şlefuieşte" datorită circulaţiei sângelui şi capătă o formă rotundă – *tromb sferic* (fig.60). Trombul format în anevrisme se numeşte *tromb de dilataţie*.

Mecanismul dezvoltării. Patogeneza trombozei este complexă şi include participarea atât a factorilor locali, cât şi a celor generali, interacţiunea cărora favorizează formarea trombului. Din factorii locali fac parte modificările peretelui vascular, precum şi încetinirea şi dereglarea torentului sanguin; factori generali sunt tulburarea reglării sistemelor de coagulare şi anticoagulare a stării lichide a sângelui în patul vascular şi modificarea compoziţiei sângelui.

Fig. 60. Diferite tipuri de trombi.

a – tromb mixt cu suprafața gofrată; b – tromb sferic în atriul stâng; c – tromb parietal alb; d – tromb roşu obliterant în venă; e – inflamarea peretelui cu formarea trombului (tromboflebită); f – organizarea şi canalizarea trombului.

Dintre *modificările peretelui vascular* prezintă importanţă lezarea tunicii interne a vasului, a endoteliului, ceea ce favorizează aderarea trombocitelor de locul leziunii, degranularea lor şi eliminarea tromboplastinei, adică debutul formării trombului. Natura leziunilor pereţilor arterelor şi venelor, care favorizează tromboza, este diferită. Adeseori acestea sunt *leziuni inflamatorii – vasculite* (arterite şi flebite) în evoluţia multor boli infecţioase şi infecto-alergice. Formarea trombului pe fond de vasculită se numeşte *trombovasculită (tromboarteriită* şi *tromboflebită).* Din această categorie face parte şi *tromboendocardita* – endocardita complicată cu tromboză. Frecvent tromboza este cauzată de *leziunile aterosclerotice* ale arterelor, în special ulceraţia plăcilor aterosclerotice. La alterarea peretelui vasului duc şi tulburările angioneurotice – *spasmul arteriolelor şi arterelor.* În acest caz sunt lezate îndeosebi endoteliul şi membrana lui, ceea ce favorizează dezvoltarea atât a plasmoragiei, cât şi a trombozei. Astfel se explică frecvenţa înaltă a trombozelor în hipertensiunea arterială. Numai modificările peretelui vascular nu sunt suficiente pentru instalarea trombozei. Adeseori ea nu apare chiar şi în leziunile inflamatorii şi aterosclerotice pronunţate ale arterelor, dacă alţi factori ai trombozei lipsesc.

Încetinirea şi dereglarea curentului sanguin (mişcarea turbulentă) creează condiţii favorabile pentru sedimentarea trombocitelor din curentul sanguin şi aderarea lor la endoteliu în locul lezării lui. Încetinirea curentului sanguin poate fi cauza frecvenţei mai mari (de 5 ori) a trombilor în vene comparativ cu arterele, instalării trombilor în venele picioarelor (îndeosebi a gambelor) în zonele de dilatare varicoasă a venelor, în anevrismele cardiace şi vasculare. Importanţa încetinirii curentului sanguin în formarea trombilor este demonstrată de dezvoltarea lor frecventă în tulburările activităţii funcţionale a inimii, decompensarea cardio-vasculară. În aceste cazuri apar trombi de stază. Rolul dereglărilor curentului sanguin în formarea trombilor se confirmă prin localizarea lor preponderentă în locul ramificării vaselor, unde se creează condiţii favorabile pentru sedimentarea trombocitelor. Dereglările curentului sanguin fără participarea altor factori nu duc la tromboză.

Dintre factorii generali ai trombogenezei rolul principal aparţine *dereglărilor interrelaţiilor dintre sistemele de coagulare şi anticoagulare în reglarea stării lichide a sângelui în patul vascular.* Prezintă importanţă atât activarea funcţiei sistemului de coagulare, cât şi inhibiţia funcţiei sistemului de anticoagulare. Abolirea funcţiei sistemului de anticoagulare determină instalarea stării pretrombotice. Dar, tromboza nu constă în activarea sistemului de coagulare sau în inhibarea sistemului de anticoagulare, ci în tulburarea interrelaţiilor reglatoare dintre aceste sisteme.

Formarea trombilor este favorizată şi de modificările c o m p o z i ţ i e i (c a l i t ă ţ i i) s â n g e l u i, de ex., creşterea conţinutului fracţiilor de proteine macrodisperse, mai ales a fibrinogenului, lipoproteidelor, lipidelor plasmatice, creşterea numărului de trombocite, modificarea viscozităţii şi altor însuşiri reologice ale sângelui. Astfel de modificări se observă în afecţiunile, care se complică frecvent cu tromboză (ateroscleroză, boli autoimune, hemoblastoze).

P a t o l o g i a h e m o s t a z e i, în care tromboza este factorul principal, declanşator, se manifestă clar într-un şir de sindroame, dintre care cea mai mare importanţă clinică o are sindromul de coagulare diseminată intravasculară (sindromul CDI) şi sindromul tromboembolic.

Sindromul de coagulare diseminată intravasculară (sindromul CDI), sindromul trombohemoragic, coagulopatia de consum) se caracterizează prin formarea unor trombi diseminaţi (fibrino-eritrocitari, hialini) în patul microcirculator în combinaţie cu incoagulabilitatea sângelui, care duce la hemoragii multiple masive. La baza lui stă dereglarea coordonării funcţiilor sistemelor de coagulare şi de anticoagulare a sângelui, responsabile de hemostază. De aceea, sindromul CDI se întâlneşte mai ales ca complicaţie a sarcinii şi naşterii, în hemoragia uterină incoercibilă, traumatisme masive, anemii, hemoblastoze, infecţii (în special sepsis) şi intoxicaţii, boli autoimune, şoc. Trombii, care se observă deosebit de frecvent în microvasele plămânilor, rinichilor, ficatului, suprarenalelor, hipofizei, creierului, tractului gastro-intestinal şi pielii, se asociază cu hemoragii multiple, distrofia şi necroza organelor şi ţesuturilor (necroză corticală a rinichilor, necroză şi hemoragii în plămâni, creier, suprarenale, hipofiză etc.). Multe organe devin "organe de şoc", se dezvoltă insuficienţa acută mono- sau poliorganică.

Sindromul tromboembolic survine în cazurile când trombul sau o parte a lui se detaşează, transformându-se în trombo embol (vezi *Embolia*), care circulă cu sângele marii circulaţii şi obturează lumenul arterelor, cauzând infarcte multiple. Tromboembolia este succedată adeseori de ***embolotromboză*** – suprapunerea trombului pe tromboembol. Sursă a tromboemboliei sunt mai frecvent trombii localizaţi pe cupsidele valvulelor mitrală sau aortică (în endocardita bacteriană sau reumatică), (fig.61), trombii intertrabeculari din ventriculul stâng şi auriculul atriului stâng, trombii din anevrismele cardiace (cardiopatia ischemică, valvulopatiile), aortei şi arterelor mari (în ateroscleroză). Tromboemboliile multiple în astfel de cazuri determină apariţia infarctelor în rinichi, splină, creier, inimă şi a gangrenei intestinului, membrelor. Sindromul tromboembolic se întâlneşte în boli cardiovasculare, oncologice, infecţioase (sepsis), în perioada postoperatorie în diferite intervenţii chirurgicale.

O variantă de sindrom tromboembolic poate fi considerată tromboemboli a arterei pulmonare cu dezvoltarea infarctelor pulmonare (vezi *Embolia*).

Evoluţia trombozei este diferită. Consecinţă favorabilă se consideră *autoliza aseptică a trombului*, condiţionată de acţiunea fermenţilor proteolitici ai leucocitelor. Trombii mici pot fi supuşi complet autolizei aseptice. Mai frecvent trombii, îndeosebi cei de dimensiuni mari, se înlocuiesc cu ţesut conjunctiv, adică are loc organizarea trombilor. Proliferarea ţesutului conjunctiv în tromb începe în regiunea capului din partea intimei vasului, apoi toată masa trombului se substituie cu ţesut conjunctiv, în care apar spaţii (fisuri) sau canale, căptuşite cu endoteliu; are loc aşa-numita *canalizare a trombului* (fig. 60). Ulterior canalele tapetate cu endoteliu se transformă în vase umplute cu sânge, deci are loc *vascularizarea trombului*. Vascularizarea trombului deseori restabileşte permeabilitatea vasului. Dar organizarea trombului nu totdeauna se încheie cu canalizarea şi vascularizarea lui. Este posibilă c a l c i f i c a r e a trombului sau petrificarea lui, astfel în vene apar uneori concremenţi – *fleboliţi*.

C o n s e c i n ţ ă n e f a v o r a b i l ă se consideră detaşarea trombului sau a fragmentelor lui şi transformarea în t r o m b o e m b o l, care poate fi sursa tromboemboliei; autoliza septică, apărută în urma pătrunderii în masele trombotice a bacteriilor piogene, induce embolia trombobacteriană a vaselor diferitelor organe şi ţesuturi (în sepsis).

Importanţa trombozei este determinată de rapiditatea evoluţiei, localizare, extindere, consecinţe. În unele cazuri se menţionează r o l u l f a v o r a b i l al trombozei, de ex., în tromboza anevrismului, când trombul "întăreşte" peretele lui. În majoritatea cazurilor tromboza este un f e n o m e n p e r i c u l o s, deoarece în artere trombii obliteranţi pot fi cauza infarctelor sau gangrenelor. Trombii parietali, care se formează lent, chiar şi în trunchiuri arteriale mari pot să nu implice consecinţe grave, deoarece în aceste cazuri reuşeşte să se dezvolte circulaţia colaterală.

Un pericol major reprezintă *tromboza progresivă şi tromboza septică*.

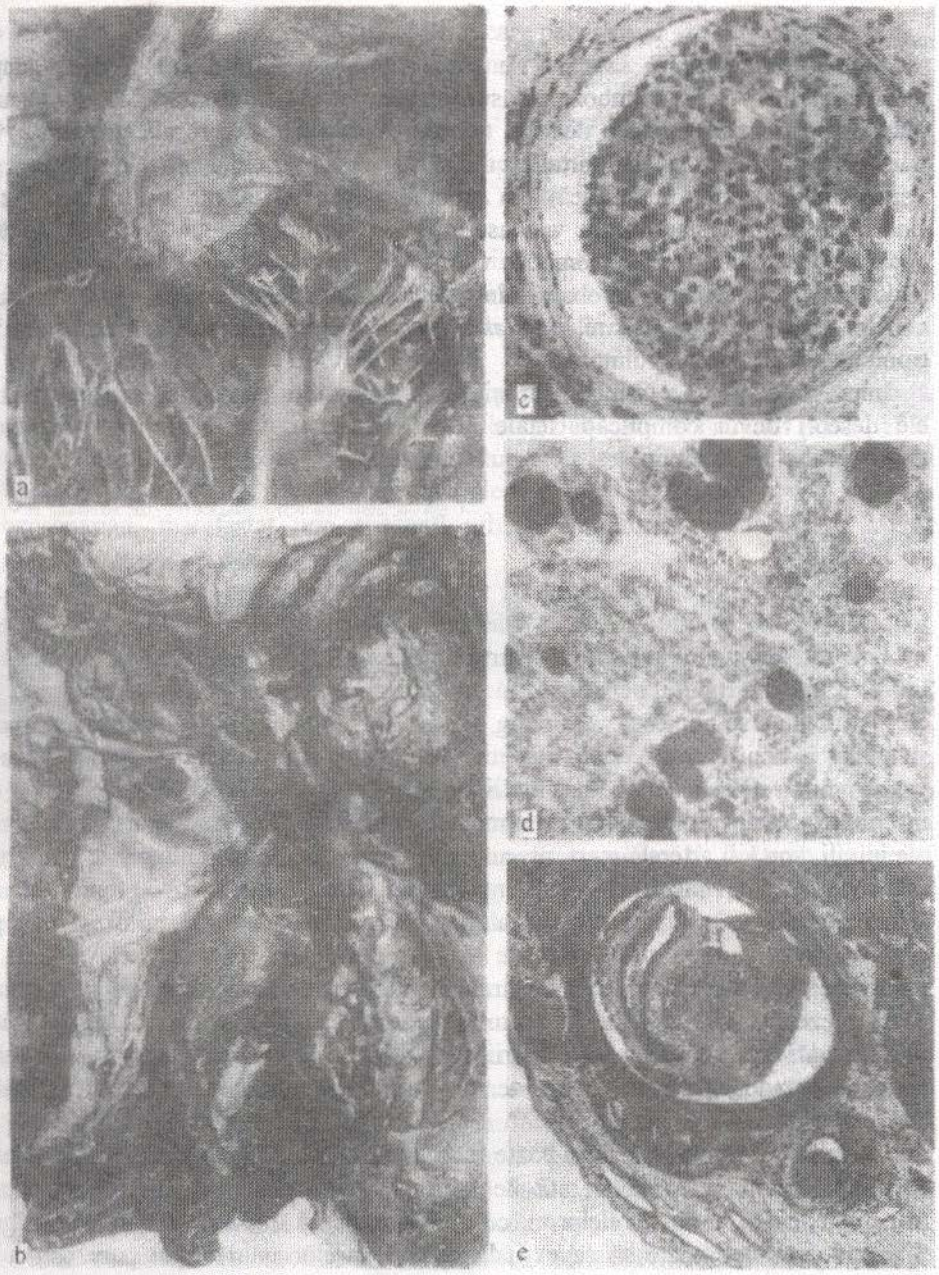


Fig. 61. Diferite tipuri de emboli şi embolii.

a – endocardită verucoasă a valvulei mitrale – sursă de tromboembolii în marea circulaţie; b – tromboembolia arterei pulmonare; cavitatea ventriculului stâng şi lumenul arterei pulmonare sunt umplute cu mase de tromboembol; c – embolie grăsoasă a capilarelor glomerulului renal (picăturile de grăsime sunt colorate cu osmiu în culoare neagră); d – embolie grăsoasă a capilarelor pulmonare în experienţă (picăturile de grăsime sunt colorate cu osmiu în culoare neagră); e – embolia arterei coronare a inimii cu ţesut de cerebel la nou-născut.

Trombii obliteranţi în v e n e l e m a r i se manifestă diferit, în dependenţă de localizarea lor. Astfel, tromboza sinusurilor venoase ale durei mater, ca complicaţie a otitei sau mastoiditei, poate duce la tulburarea circulaţiei cerebrale, tromboza venei porta – la hipertensiunea portală şi ascită, tromboza venei lienale – la splenomegalie (splenomegalia tromboflebitică). În tromboza venelor renale uneori se dezvoltă sindromul nefrotic sau infarcte venoase în rinichi, în tromboflebita venelor hepatice – boala Budd – Chiari; iar în tromboza venelor mezenterice – gangrena intestinului. Un tablou clinic caracteristic se observă în *tromboflebita* (flebită complicată cu tromboză) venelor membrelor inferioare, iar *flebotromboza* (tromboza venelor) devine sursă a tromboemboliei arterei pulmonare.

Importanţa clinică a trombozelor şi tromboembolilor este condiţionată de faptul că ele deseori devin complicaţii letale ale multor boli, iar frecvenţa complicaţiilor tromboembolice în ultimii ani a crescut considerabil.

Embolia

Embolia (de la gr. *em-ballein* – a arunca înăuntru) reprezintă circulaţia în sânge (sau limfă) a unor particule, neîntâlnite în condiţii normale, şi obstrucţia vaselor de către ele. Particulele se numesc *emboli* (fig.61, p.129). Embolii sunt vehiculaţi în circulaţia sanguină în trei direcţii: 1) din sistemul venos al marii circulaţii şi inima dreaptă în vasele micii circulaţii; dacă embolii se găsesc, de ex.,în sistemul venelor cave inferioare sau superioare, atunci ei nimeresc în plămâni; 2) din compartimentele stângi ale inimii, aortă şi arterele mari, precum şi (rareori) din venele pulmonare – în arterele inimii, creierului, rinichilor, splinei, intestinului, extremităţilor etc.; 3) din ramificaţiile sistemului portal în vena porta a ficatului. Din cauza greutăţii embolul mai rar poate circula contra curentului sanguin; de ex., din vena cavă inferioară coboară în vena renală, hepatică sau chiar în cea femurală. Astfel de embolie se numeşte *retrogradă*. În cazul prezenţei unor defecte în septul interatrial sau interventricular apare *embolia paradoxală:* embolul din venele marii circulaţii ocolind plămânii nimereşte în artere. Embolie paradoxală poate fi considerată şi microembolia vaselor prin anastomozele arteriovenoase.

Mecanismul dezvoltării nu poate fi redus doar la obturarea mecanică a lumenului vasului. Embolia este favorizată de *spasmul reflex* atât al magistralei vasculare principale, cât şi al colateralelor ei, ceea ce antrenează tulburări discirculatorii grave. Spasmul arterelor poate să se extindă asupra vaselor unui organ par sau a unui oarecare alt organ (de ex., reflexul reno-renal în embolia vaselor unuia din rinichi, reflexul pulmocoronarian în tromboembolia arterei pulmonare).

În dependență de n a t u r a e m b o l i l o r, care pot fi unici sau multipli, se disting următoarele tipuri de embolii: tromboembolia, embolia grasă, aeriană, gazoasă, tisulară (celulară), microbiană și embolia cu corpi străini.

Tromboembolia este cel mai frecvent tip de embolie (fig.61). Apare la detașarea trombului sau a unor fragmente de trombi. Dimensiunile tromboembolilor pot fi cele mai diferite – de la emboli detectabili doar la examen microscopic până la emboli observați cu ochiul liber.

Embolii proveniți din trombii venelor marii circulații sau din compartimentele drepte ale inimii, nimerind în ramificațiile arterei pulmonare, generează *tromboembolia sistemului arterei pulmonare* (fig.61). În tromboembolia ramurilor mici ale arterei pulmonare se dezvoltă, de obicei, *infarct hemoragic al plămânului,* iar în tromboembolia ramurilor mari survine m o a r t e a s u b i t ă. Uneori, moartea subită este cauzată de localizarea tromboembolului în locul bifurcării trunchiului principal al arterei pulmonare. În geneza morții prin tromboembolia arterei pulmonare are importanță nu atât factorul mecanic de închidere a lumenului vasului, cât reflexul pulmocoronarian, manifestat prin spasmul arborelui bronșic, ramificațiilor arterei pulmonare și arterelor coronariene ale inimii.

Sursă a *tromboemboliei marii circulații* pot fi, după cum s-a menționat, trombii, formați pe cuspidele valvelor inimii stângi, trombii localizați între mușchii trabeculari ai ventriculului stâng, în auriculul atriului stâng sau în anevrismele cordului, aortei și altor artere. În aceste cazuri se dezvoltă *sindromul tromboembolic* cu infarcte în multe organe (vezi *Tromboza*).

Embolia grasă survine în cazurile, când sursa ei sunt picături de grăsimi, de regulă, grăsimile corpului. Globulele de grăsimi nimerind în vene obliterează capilarele pulmonare sau, ocolind plămânii, pătrund prin anastomozele arteriovenoase în capilarele glomerulilor renali, creierului și altor organe (fig.61). În embolia grasă organele nu se modifică macroscopic, embolii grași depistându-se în capilare doar la examenul microscopic al secțiunilor, special colorate pentru lipide (Sudan III sau IV, acid osmic etc.).

Embolia grasă se dezvoltă, de obicei, în urma zdrobirii traumatice a țesutului celuloadipos subcutanat și măduvei osoase (fracturi sau plăgi prin armă de foc a oaselor tubulare lungi). Uneori apare la administrarea unor medicamente sau substanțe de contrast, preparate pe bază de ulei. Destul de des, de ex., în fracturile oaselor tubulare lungi, embolia grasă nu dă careva manifestări clinice, deoarece grăsimile în plămâni se emulsionează, se saponifică și se reabsorb de lipofagi (uneori apare pneumonie). Embolia grasă devine periculoasă dacă se obturează 2/3 din capilarele pulmonare, ceea ce antrenează insuficiență pulmonară acută și oprirea inimii.

Sfârșitul letal poate surveni și în embolia grasă a capilarelor creierului, ceea ce duce la apariția de multiple hemoragii punctiforme în țesutul cerebral.

Embolia aeriană se datorează pătrunderii aerului în torentul sanguin. Este un tip rar de embolie, întâlnită în leziunile vaselor gâtului, fiind favorizată de presiunea negativă în ele; în dehiscenţa (deschiderea) venelor suprafeţei interne a uterului după naştere; în traumatizarea plămânilor sclerozaţi, venele cărora nu colabează; la aplicarea unui pneumotorax; în operaţiile pe cord deschis; la introducerea accidentală a aerului în vene cu substanţe medicamentoase. Bulele de aer, care au pătruns în sânge, produc embolia vaselor micii circulaţii, soldată cu moarte subită. Aerul se acumulează în cavitatea inimii drepte, dilatând-o.

Pentru diagnosticul emboliei aeriene la necropsie se perforează inima dreaptă fără a o scoate, umplând în prealabil sacul pericardic cu apă. Embolia aeriană se identifică după degajarea bulelor de aer în locul perforaţiei. Sângele în cavităţile inimii, mai ales în cea dreaptă, are un aspect spumos, venele conţin bule de aer.

Embolia gazoasă, obturarea vaselor cu bule de gaze, se întâlneşte la muncitorii chesonieri, scafandri la trecerea rapidă de la o presiune atmosferică ridicată la o presiune normală (decompresiune rapidă). Este cunoscut că o dată cu creşterea presiunii atmosferice în sânge se acumulează şi se dizolvă cantităţi mari de azot, care trece în ţesuturi. La o decompresiune rapidă azotul eliberat din ţesuturi nu reuşeşte să se elimine prin plămâni şi se acumulează în sânge sub formă de bule de gaze. Embolii gazoşi obturează capilarele creierului, măduvei spinării, ficatului şi altor organe, cauzând apariţia în ele a focarelor de ischemie şi necroză (mai frecvente sunt focarele de ramolisment în creier şi măduva spinării), a unor hemoragii multiple, a trombilor. Aceste modificări sunt caracteristice pentru b o a l a d e c h e s o n. Asemănătoare cu boala de cheson sunt modificările, întâlnite la aviatori în caz de ascensiune sau aterizare rapidă. Uneori embolia gazoasă apare ca complicaţie a *gangrenei gazoase (anaerobe)*.

Embolia tisulară (celulară) este posibilă la distrugerea ţesuturilor în traumatism sau proces patologic, care duc la apariţia unor fragmente de ţesuturi (celule) în sânge (fig.61). Embolii pot fi formaţi din ţesut tumoral sau complexe de celule tumorale în caz de distrucţie a tumorilor, fragmente de valvule cardiace în endocardita ulceroasă, ţesut cerebral în traumatisme ale capului. Embolia vaselor marii şi micii circulaţii cu ţesut cerebral este posibilă la nou-născuţi în caz de traumatism obstetrical. Embolie tisulară este şi embolia cu lichid amniotic la lăuze. Embolia tisulară se observă mai frecvent în vasele marii circulaţii şi mai rar – în mica circulaţie. O categorie specifică de embolie tisulară reprezintă embolia celulelor tumorilor maligne, deoarece ea stă la baza metastazării hematogene a tumorilor. *Metastazarea* (de la gr. *metastasis* – deplasare) constă în transportarea cu sângele a unor emboli ce conţin elemente, capabile de creştere şi dezvoltare pe locul de transfer. Focarul, format în urma unui astfel de transfer, poartă denumirea de *metastază*.

Embolia microbiană apare la obturarea lumenului capilarelor cu microbi ce circulă în sânge. Aceştea pot să se prezinte sub formă de aglomerări de bacterii sau ciuperci aglutinate, paraziţi animali, protozoare. Embolii bacterieni se pot forma în caz de liză purulentă a trombilor. Pe locul obturării vasului de emboli bacterieni se formează abcese metastatice: la embolia vaselor micii circulaţii – în plămâni, iar la embolia vaselor marii circulaţii – în rinichi, inimă şi alte organe.

Embolia cu corpi străini se observă la pătrunderea în lumenul vaselor mari a schijelor de obuze şi mine, gloanţelor şi altor corpi. Întrucât masa unor astfel de corpi

străini este mare, ei parcurg segmente mici ale patului sanguin, de ex., din vena cavă superioară în compartimentele drepte ale inimii. "Embolii grei" pot produce, din cauze cunoscute, o embolie retrogradă, adică pot coborî contra curentului sanguin, de ex., din vena cavă superioară sau inferioară în trunchiurile venoase situate mai jos. Din emboliile cu corpi străini face parte embolia cu săruri de calciu şi cristale de colesterol din plăcile aterosclerotice, care se fărâmiţează şi nimeresc în lumenul vasului în timpul exulceraţiei plăcilor.

Importanţa. Emboliile complică multe afecţiuni. Doar embolia gazoasă constituie esenţa şi manifestarea unei boli de sine stătătoare – a bolii de chesoni. Importanţa emboliei în calitate de complicaţie este echivocă şi depinde de tipul emboliei, extinderea şi localizarea ei. O importanţă clinică majoră au complicaţiile tromboembolice, în primul rând tromboembolia arterei pulmonare, care duce la moarte subită. Tromboembolia arterelor marii circulaţii este o cauză frecventă a dezvoltării infarctelor creierului, rinichilor, splinei şi gangrenei intestinului, extremităţilor. Deseori în astfel de cazuri apare sindromul tromboembolic, rebel la tratament. Importanţă clinică prezintă şi embolia bacteriană ca mecanism de extindere a infecţiei piogene şi una din manifestările mai evidente ale sepsisului. Acelaşi lucru se poate spune şi despre embolia cu celule ale tumorilor maligne ca bază a metastazării lor. Deşi embolia aeriană şi grasă nu prezintă importanţă, într-un şir de cazuri ele pot cauza sfârşitul letal.

Şocul

Şocul (de la fr. *choc*) este un proces patologic acut, determinat de acţiunea unui excitant supraputernic şi care se caracterizează prin tulburarea activităţii sistemului nervos central, a metabolismului şi principalul a autoreglării sistemului microcirculator, ceea ce duce la leziuni distructive în organe şi ţesuturi.

La baza oricărui şoc stă un mecanism unic complex polifazic de dezvoltare. Pentru perioada timpurie a şocului sunt caracteristice semne relativ specifice, determinate de particularităţile etiologiei şi patogeniei. În baza celor spuse se disting următoarele varietăţi de şoc: 1) hipovolemic, condiţionat de scăderea volumului de sânge circulant (sau a lichidului); 2) traumatic, mecanismul declanşator al căruia este impulsaţia aferentă excesivă (cu precădere dureroasă); 3) cardiogen, rezultat din inhibarea rapidă a funcţiei contractile a miocardului şi sporirea fluxului de impulsaţie aferentă (cu prevalenţă "hipoxică"); 4) septic (toxicoinfecţios), cauzat de endotoxinele microflorei patogene.

În perioada tardivă a şocului specificitatea relativă a caracterelor, condiţionate de particularităţile etiologiei şi patogeniei şocului, dispare, manifestările lui clinico-morfologice devenind stereotipe.

Tabloul morfologic al şocului se caracterizează prin tulburări ale hemocoagulării sub formă de sindrom CDI, diateză hemoragică, sânge cadaveric lichid, care pot servi ca bază pentru diagnosticul şocului la necropsie (N.C.Permiakov, 1979). Microscopic modificările hemodinamicii şi proprietăţilor reologice ale sângelui sunt reprezentate prin spasmul difuz al vaselor, microtrombi în sistemul de microcirculaţie, semne de permeabilitate crescută a capilarelor, hemoragii. În organele interne apar un şir de leziuni generalizate sub formă de distrofie şi necroză, cauzate de tulburările

hemodinamicii, hipoxie, acţiunea nocivă a aminelor biogene, endotoxinelor microflorei patogene. Gradul de manifestare al acestor modificări determină în mare măsură posibilitatea reversibilităţii şocului.

Leziunile morfologice în şoc pot avea unele particularităţi, condiţionate atât de specializarea structural-funcţională a organului, cât şi de prevalenţa în patogenia şocului a unuia din mecanismele lui (neuroreflex, hipoxic, toxic).

Din aceste considerente la caracterizarea şocului se foloseşte termenul "organ de şoc".

În *rinichiul de şoc* se observă leziuni distrofice şi necrotice grave în segmentele nefronului supuse efortului funcţional – tubii proximali; se instalează nefroza tubulară acută (uneori necroze corticale simetrice ale rinichilor), care condiţionează insuficienţa renală acută în şoc. În *ficatul de şoc* hepatocitele pierd glicogenul, fiind supuse distrofiei hidropice; apar necroze centrolobulare şi semne de insuficienţă structural-funcţională a reticuloendoteliocitelor stelate. Toate aceste modificări fac posibilă instalarea insuficienţei hepatice acute în şoc. Deseori poate avea loc combinaţia insuficienţei renale şi hepatice – sindromul *hepatorenal*.

Plămânul de şoc se caracterizează prin focare de atelectazie, de edem serohemoragic cu depuneri de fibrină în lumenele alveolelor, hemostază şi trombi în patul microcirculator, ceea ce determină apariţia insuficienţei respiratorii acute.

Leziunile structurale ale miocardului în şoc sunt reprezentate de modificări distrofice şi necrobiotice ale cardiomiocitelor: dispariţia glicogenului, apariţia lipidelor şi a contracturilor miofibrilelor. Pot apărea focare mici de necroză.

Leziuni structurale accentuate, condiţionate de şoc, se depistează nu numai în organele de şoc, dar şi în tractul gastrointestinal, sistemul nervos, endocrin şi imun.

TULBURĂRILE CIRCULAŢIEI LIMFATICE

Tulburările circulaţiei limfatice se manifestă prin insuficienţa ei, ce poate avea diferite forme.

Sistemul limfatic asigură menţinerea echilibrului metabolic dintre sânge şi ţesut şi îndeplineşte funcţia de drenaj prin absorbţia apei şi substanţelor macromoleculare (proteine, lipide emulsionate etc.) din ţesuturi.

Deosebim insuficienţa mecanică, dinamică şi resorbţională a sistemului limfatic.

Insuficienţa mecanică apare în legătură cu acţiunea unor factori, care împiedică circulaţia limfei şi duc la staza ei. Astfel de factori sunt comprimarea sau obturarea vaselor limfatice, blocajul ganglionilor limfatici, de ex., de celule canceroase, extirparea canalului toracic sau ganglionilor limfatici, insuficienţa valvulelor vaselor limfatice.

Insuficienţa dinamică apare în urma filtrării sporite în capilare. În aceste cazuri vasele limfatice nu sunt în stare să elimine lichidul de edem din interstiţiu.

Insuficienţa resorbţională a sistemului limfatic se dezvoltă la modificarea proprietăţilor biochimice şi de dispersie ale proteinelor tisulare sau micşorarea permeabilităţii capilarelor limfatice, ceea ce duce la staza lichidului în ţesuturi. În majoritatea cazurilor se întâlnesc forme combinate de insuficienţă a circulaţiei limfatice.

Manifestările morfologice ale insuficienței sistemului limfatic sunt distinctive, indiferent de forma ei (D.D.Zerbino, 1974). Menționăm principalele: staza limfei și dilatarea vaselor limfatice, dezvoltarea circulației limfatice colaterale și restructurarea capilarelor și vaselor limfatice, formarea limfangiectaziilor; apariția limfedemului, staza limfei și formarea cheagurilor proteice (trombilor); limforeea (chiloreea); formarea ascitei chiloase, chilotoraxului. Aceste modificări morfologice reflectă stadiile consecutive ale dezvoltării insuficienței sistemului limfatic.

Staza limfei și dilatarea vaselor limfatice sunt primele manifestări ale tulburării refluxului limfatic, care apar la blocarea majorității căilor limfatice eferente. Staza limfei induce includerea reacțiilor adaptative, dezvoltarea *circulației limfatice colaterale*. Concomitent are loc nu numai implicarea colateralelor de rezervă, dar și neoformarea capilarelor și vaselor limfatice, restructurarea lor morfologică. Deoarece posibilitățile plastice ale sistemului limfatic sunt enorme, insuficiența circulației limfatice timp îndelungat poate fi relativ compensată. Însă adaptarea sistemului limfatic la condițiile de avansare a stazei limfatice cu timpul devine insuficientă. Multe capilare și vase se supraumplu cu limfă, se transformă în cavități largi cu pereții subțiri (*limfangiectazii*). În vasele eferente apar multiple bombări ale peretelui – *dilatarea varicoasă a vaselor limfatice*. Survine decompensarea circulației limfatice, exprimată prin edem limfogen sau limfedem.

Limfedemul (de la gr. *oidao* – mă umflu) în unele cazuri apare acut (limfedem acut), dar mai frecvent are o evoluție cronică (limfedem cronic). Atât limfedemul acut, cât și cel cronic, poate fi generalizat sau local (regional).

Limfedemul acut generalizat se întîlnește rar, de ex., în tromboza bilaterală a venelor subclaviculare. În aceste cazuri la creșterea presiunii venoase în venele cave în canalul toracic se dezvoltă staza retrogradă, care se extinde până la capilarele limfatice.

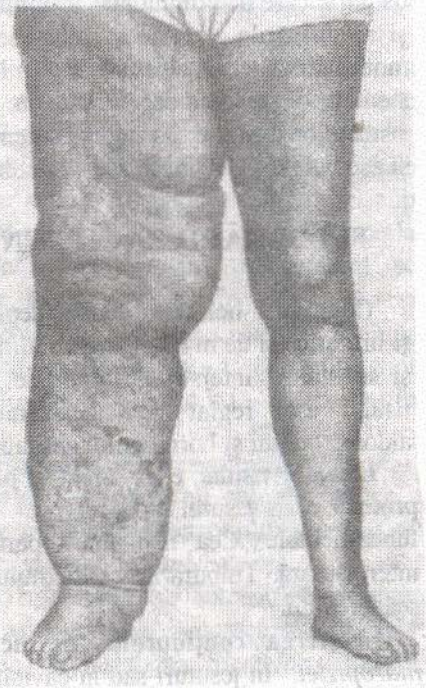


Fig. 62. Elefantiazisul extremității inferioare.

Limfedemul generalizat cronic este un fenomen firesc în staza venoasă cronică, adică în insuficiența cronică cardiovasculară și de aceea el are o mare importanță clinică.

Limfedemul local (regional) acut apare în urma obturării vaselor limfatice eferente (de ex., de emboli canceroși) sau comprimării lor (ligatura în timpul unei operații), în limfadenita acută, extirparea ganglionilor și vaselor limfatice etc. Ea dispare imediat după restabilirea circulației limfatice colaterale. O importanță clinică de sine stătătoare are *limfedemul local (regional) cronic*, care poate fi congenital și dobândit. Limfedemul congenital este legat, de obicei, de hipoplazia sau aplazia vaselor limfatice ale membrelor inferioare, iar cel

d o b â n d i t se dezvoltă în urma comprimării (de tumoare) sau obliterării vaselor limfatice (în inflamaţia cronică, scleroză), a inflamaţiei cronice, sclerozei sau înlăturării unei grupe mari de ganglioni limfatici (de ex., în caz de extirpare radicală a glandei mamare), trombozei venelor, tromboflebitei, formării fistulei arteriovenoase etc. Staza limfatică cronică generează hipoxia ţesutului şi din această cauză exercită o *acţiune sclerogenă*. În condiţiile avansării hipoxiei creşte activitatea colagensintetizatoare a fibroblaştilor şi proliferarea lor. Ţesuturile, mai frecvent pielea şi ţesutul celuloadipos subcutanat al membrelor, creşte în volum, devine dens, îşi pierde forma şi aspectul exterior, apar leziuni numite *elefantiazis* (fig.62, p.135).

Pe fondul limfedemului se dezvoltă *staza limfei* (limfostază), care poate duce, pe de o parte, la formarea în vasele limfatice a coagulilor – *trombilor*, iar pe de altă parte – la creşterea permeabilităţii şi chiar la ruptura capilarelor şi vaselor limfatice, ce ţine de *limforee* (limforagie). Se distinge *limforeea externă*, când limfa se scurge în mediul exterior, şi *limforeea internă*, când limfa se scurge în ţesuturi sau cavităţi ale corpului. Limforeea internă favorizează dezvoltarea ascitei chiloase şi a chilotoraxului.

Ascita chiloasă prezintă o acumulare de lichid chilos (limfă cu un conţinut crescut de lipide) în cavitatea abdominală în caz de stază limfatică severă în organele cavităţii abdominale sau în cazul lezării vaselor limfatice ale intestinului şi a mezenterului. Lichidul chilos este alb, asemănător laptelui.

Chilotoraxul este o acumulare de lichid chilos în cavitatea pleurală în legătură cu lezarea canalului toracic, obturarea lui cu tromb sau comprimarea de o tumoare.

Consecinţele şi importanţa insuficienţei sistemului limfatic sunt determinate în primul rând de tulburările metabolismului tisular, condiţionate de insuficienţa atât a sistemului limfatic, cât şi a celui venos (stază venoasă). Aceste tulburări induc hipoxia tisulară, care determină atât leziunile distrofice şi necrobiotice în limfedemul acut, cât şi modificările atrofice şi sclerotice în staza limfatică cronică. Din cauza hipoxiei modificările organelor şi ţesuturilor în stază limfatică şi sanguină sunt în fond stereotipe şi identice. Luând în consideraţie integritatea structural-funcţională a sistemelor limfatic şi sanguin putem explica un şir de mecanisme patogenice generale şi asociate, care reunesc aceste sisteme la dezvoltarea mai multor procese patologice.

TULBURĂRILE CONŢINUTULUI LICHIDULUI TISULAR

Conţinutul lichidului tisular depinde, în primul rând, de starea circulaţiei sanguine şi limfatice şi de nivelul permeabilităţii vaso-tisulare, starea sângelui şi limfei, celulelor şi substanţei interstiţiale, unde se acumulează lichidul tisular. Conţinutul lichidului tisular este reglat de mecanisme neurohormonale, un rol deosebit revenidu-i aldosteronului şi hormonului antidiuretic al hipofizei.

Lichidul tisular este sărac în proteine (până la 1%), fiind conjugat cu coloizii proteici, iar ţesutul conjunctiv – cu proteinele şi glicozaminglicanii substanţei fundamentale. Cea mai mare parte a lichidului tisular se găseşte în substanţa intercelulară. Tulburările conţinutului lichidului tisular se exprimă prin creşterea sau scăderea lui.

Creşterea conţinutului de lichid tisular duce la instalarea *edemului* sau *hidropiziei*. În ţesuturi sau în cavităţile corpului în acest caz se acumulează *lichid de*

edem sau *transsudat* (de la lat. *trans* – peste, *sudo, sudatum* – a asuda). Acest lichid este transparent, conține nu mai mult de 2 % de proteine și este slab legat cu coloizii proteici. Acumularea transsudatului în țesutul celuloadipos subcutan poartă denumirea de *anasarcă* (de la gr. *ana* – deasupra, și *sarkos* – carne), în sacul pericardic – *hidropericard*, în cavitatea pleurală – *hidrotorax*, în cavitatea abdominală – *ascită* (de la gr. *ascos* – sac), în cavitatea tunicii vaginale a testicului – *hidrocel*.

Aspectul exterior al țesuturilor și organelor în edem este caracteristic. Edemul în piele apare în țesutul conjunctiv lax subcutanat, în primul rând în pielea pleoapelor, sub ochi, pe suprafața dorsală a mâinilor, în regiunea maleolelor, răspândindu-se treptat pe tot trunchiul. Pielea devine palidă, destinsă, ridurile și cutele se nivelează, la presiune digitală rămân adâncituri, care nu dispar timp îndelungat. La incizia unei astfel de piele se elimină un lichid transparent. Țesutul celuloadipos devine palid-gălbui, lucios, cu aspect mucoid. P l ă m â n i i în edem sunt grei, măriți în volum, de consistență păstoasă, de pe suprafața secțiunii se scurge o cantitate mare de lichid spumos transparent. C r e i e r u l este mărit, spațiile subarahnoidale și ventriculele sunt destinse de un lichid transparent. Suprafața cerebrală pe secțiune lucește, sângele, care se scurge din capilare în legătură cu edemul pericapilar, se împrăștie repede pe suprafața secțiunii. Edemul cerebral deseori se asociază cu tumefacția lui, care în unele cazuri predomină. În tumefacția creierului se produce hidratarea pronunțată a substanței cerebrale (îndeosebi a celei albe), circumvoluțiile se aplanează, cavitățile ventriculelor se micșorează. La incizia creierului suprafața cuțitului se lipește de suprafața secțiunii. Tumefierea creierului antrenează creșterea presiunii intracerebrale și intracraniene, ceea ce poate duce la angajarea cerebelului în marea gaură occipitală a craniului. R i n i c h i i în edem sunt măriți, capsula se scoate ușor, ei sunt palizi la suprafață și pe secțiune. M u c o a s e l e sunt tumefiate, semitransparente, cu aspect gelatinos.

L a e x a m e n u l m i c r o s c o p i c se constată mult transsudat în substanța interstițială, el depărtează celulele, fibrele elastice și reticulare, disociindu-le în fibrile mai subțiri. Celulele sunt comprimate de transsudat sau se tumefiază, în citoplasma lor apar vacuole, ulterior se dezvoltă modificări necrobiotice și celulele mor. În cavitățile seroase se constată intumescența mezoteliului, iar apoi descuamarea lui uneori sub formă de straturi. Deseori pereții capilarelor limfatice dilatate se rup, ceea ce duce la limforagie și amestecarea limfei cu transsudatul. În plămâni transsudatul se acumulează în țesutul interstițial, iar apoi în alveole, în c r e i e r – în jurul vaselor și celulelor (edem perivascular); în tumefacția creierului se constată distrucția fibrelor gliale, dezintegrarea mielinei, intumescența astrocitelor. În f i c a t edemului sunt supuse tractele portale și spațiile perisinusoidale, în r i n i c h i – interstițiul în primul rând al stratului medular.

Mecanismul dezvoltării. Dintre factorii, care determină dezvoltarea edemului, rolul principal revine presiunii hidrostatice a sângelui și presiunii coloidosmotice a plasmei sanguine, permeabilității peretelui capilar și retenției electroliților și apei (sau limfei). Deseori unul din factori este înlocuit sau completat de altul.

În urma *creșterii* presiunii hidrostatice în microvase se intensifică filtrarea lichidului, ceea ce duce la retenția lui în țesuturi. Apar *edemele mecanice* sau de *stază*. Scăderea nivelului presiunii coloidoosmotice duce la instalarea *edemelor oncotice*. Edemele determinate de creșterea permeabilității peretelui capilar sunt legate, în primul

rând, de lezarea membranelor capilarelor, care antrenează pierderea proteinelor plasmei şi acumularea lor în ţesuturi. Astfel de edeme se numesc *membranogene*. În multe afecţiuni dezvoltarea edemelor este facilitată de retenţia activă în ţesuturi a electroliţilor, cu precădere a sodiului şi apei. Deseori edemele apar în cazul stazei limfatice – e d e m e l i m f o g e n e.

Factorii, care duc la apariţia edemelor, se constată în multe maladii: boli ale sistemului cardiovascular, alergice, în unele infecţii şi intoxicaţii, afecţiuni ale rinichilor, ficatului, intestinului, în patologia sarcinii; edemele apar în tromboza venelor, staza limfatică, dereglarea troficităţii nervoase, traumatisme, inflamaţii.

Clasificarea. În dependenţă de boala sau procesul patologic, care au determinat edemul, şi mai puţin de factorul cauzal, se disting următoarele tipuri de edeme: de stază, cardiace, renale, distrofice, marantice (caşectice), inflamatorii, alergice, toxice, neurotice, traumatice.

Edemele de stază apar în flebotromboză, tromboflebită, compresiunea venelor, limfostază şi au un caracter local. Sunt condiţionate de staza venoasă de lungă durată, care antrenează creşterea presiunii în vene, hipoxia ţesuturilor, ceea ce duce la alterarea endoteliului şi membranelor bazale ale capilarelor, sporirea permeabilităţii capilare şi a transsudării componentului lichid al sângelui în ţesut. Diminuarea funcţiei sistemului limfatic favorizează intensificarea edemului.

Edemele cardiace, observate la decompensarea bolilor inimii, nu sunt pur de stază. Redistribuirea sângelui, produsă în aceste cazuri, antrenează intensificarea secreţiei aldosteronului şi distrucţia lui insuficientă în ficat. Aldosteronemia determină retenţia sodiului, favorizând astfel progresarea edemelor.

În dezvoltarea *edemelor renale* are importanţă atât factorul oncotic, cât şi retenţia sodiului, dar rolul fiecărui factor în diferite afecţiuni renale este diferit. În sindromul nefrotic de orice geneză, caracterizat prin pierderea unor cantităţi mari de proteine cu urina (proteinuria) şi scăderea conţinutului lor în plasma sângelui (hipoproteinemia), rolul principal în dezvoltarea edemelor aparţine scăderii presiunii oncotice a sângelui. În glomerulonefrite hotărâtoare sunt retenţia sodiului şi, într-o măsură mai mică, presiunea oncotică. Edemele renale apar mai întâi pe faţă – pleoape, sub ochi, apoi se extind la mâini şi picioare.

Edemele distrofice se instalează în legătură cu conţinutul insuficient de proteine în alimentaţie. Hipoproteinemia declanşată în acest caz duce la scăderea presiunii oncotice a sângelui. La fel se produc şi edemele *marantice (caşectice). Edemele inflamatorii,* ce înconjoară focarele de inflamaţie (aşa-numitul edem perifocal) sunt condiţionate de creşterea permeabilităţii membranelor capilarelor. După acelaşi mecanism evoluează *edemele alergice, toxice, neurotice şi traumatice.*

Aşadar, edemele, care apar din diferite cauze în diverse boli şi procese patologice, au deseori mecanisme comune.

Evoluţia. În multe cazuri poate fi favorabilă – lichidul de edem se resoarbe. În edemul de lungă durată în ţesuturi se dezvoltă hipoxia, care duce la distrofia şi atrofia celulelor parenchimatoase şi dezvoltarea sclerozei.

Importanţa edemelor depinde de cauza lor, localizare şi extindere. De ex., edemele alergice sunt tranzitorii. Edemele cardiace şi renale există timp îndelungat şi de ele deseori depinde sfârşitul bolii. Edemul cerebral sau cel pulmonar pot cauza moartea, hidropizia cavităţilor dereglează activitatea organelor.

În țesuturile edematiate apar frecvent inflamație, necroză, exulcerații, condiționate de tulburări trofice și autoinfecție. Transsudatul din cavitățile corpului din aceiași cauză poate trece în exsudat (de ex., dezvoltarea peritonitei pe fondul ascitei – ascită-peritonită).

Reducerea conținutului de lichid tisular poartă denumirea de *deshidratare* sau *exicoză* (de la lat. *siccus* – uscat) și este însoțită de pierderea apei din sânge-anhidremie.

Aspectul exterior al oamenilor în exicoză este destul de caracteristic: nasul ascuțit, ochii enoftalmici, obrajii înfundați, pielea zbârcită, flască, slăbire considerabilă. Sângele devine vâscos și întunecat, suprafețele membranelor seroase – uscate sau acoperite cu o masă densă, mucoidă. Organele se micșorează în dimensiuni, capsula lor devine ratatinată. Exicoza se întâlnește în cazul pierderii rapide a unor cantități mari de lichid, caracteristică în holeră, diaree îndelungată, dispepsii. Uneori deshidratarea se observă în stări comatoase, de ex., în encefalită.

INFLAMAȚIA

DATE GENERALE

Inflamația este o reacție vaso-mezenchimală locală complexă, care apare la lezarea țesuturilor, cauzată de acțiunea unor agenți de origine diferită. Această reacție este orientată spre lichidarea agentului lezant și restabilirea țesutului alterat. Este o reacție de apărare și adaptare a organismului apărută în filogeneză și care include elemente de patologie și de fiziologie. Rolul ambiguu al inflamației constituie particularitatea ei specifică.

Încă la sfârșitul secolului XIX I.I.Mecinikov considera, că inflamația este o reacție adaptativă a organismului, elaborată în cursul evoluției și că una din manifestările ei principale este fagocitoza agenților patogeni de către microfagi și macrofagi și asigurarea pe această cale a vindecării organismului. Funcția reparativă a inflamației era necunoscută lui Mecinikov. Accentuând caracterul de apărare al inflamației, el considera că forța de vindecare a naturii, reprezentată de reacția inflamatorie, încă nu a atins perfecțiunea, dovadă servind frecvența înaltă a bolilor însoțite de inflamație și cazurile de deces din cauza lor.

ETIOLOGIA INFLAMAȚIEI

Factorii cauzali ai inflamației pot fi biologici, fizici (inclusiv traumatici), chimici; după origine ei pot fi endogeni și exogeni.

Dintre *factorii biologici* cea mai mare importanță au virusurile, bacteriile, ciupercile și paraziții animali. Factori biologici ai inflamației pot fi considerați anticorpii și complexele imune ce circulă cu sângele, compuse din antigen, anticorpi și componente ale complementului; antigenul poate fi de origine nemicrobiană.

Din *factorii fizici*, care provoacă inflamația, fac parte energia radiantă și electrică, temperaturile înalte și joase, diferite traumatisme.

Factori chimici ai inflamației pot fi diferite substanțe chimice.

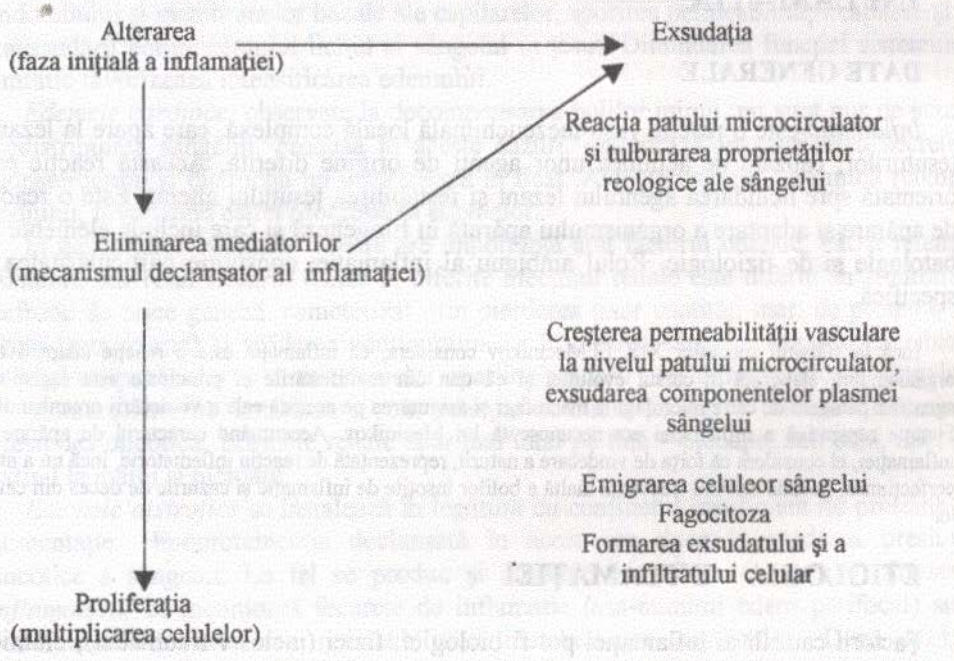
Dezvoltarea inflamației este determinată nu numai de acțiunea unui sau altui factor etiologic, dar și de particularitățile reactivității organismului.

MORFOLOGIA ȘI PATOGENEZA INFLAMAȚIEI

Inflamația se poate manifesta prin formarea unui focar microscopic sau a unei zone extinse, poate avea caracter focal sau difuz. Inflamația apărută într-un sistem de țesuturi generează leziuni inflamatorii de sistem (leziunea inflamatorie a țesutului conjunctiv în bolile reumatice, vasculitele sistemice etc.). Uneori este dificil de a delimita procesul inflamator localizat și cel de sistem.

Inflamația se dezvoltă pe teritoriul histionului și este constituită din următoarele faze, care se succed: 1) alterarea; 2) exsudația; 3) proliferația celulelor hematogene și histiogene și, mai rar, a celulelor parenchimatoase (epiteliului). Interrelațiile dintre aceste faze este demonstrată pe schema IX.

Schema IX. **Fazele inflamației**

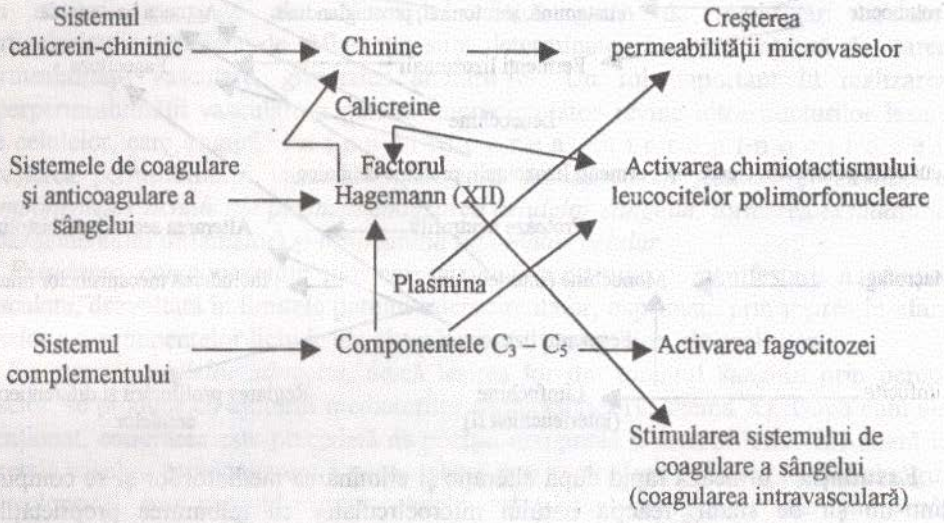


Alterarea – lezarea țesuturilor, este *faza inițială* a inflamației și se manifestă prin distrofie de diferite tipuri și necroză. În această fază a inflamației are loc eliminarea substanțelor biologic active – a mediatorilor inflamației. Alterația este mecanismul declanșator al inflamației, care determină cinetica reacției inflamatorii.

Mediatorii inflamației pot fi de origine plasmatică (umorală) și celulară (tisulară). *Mediatorii de origine plasmatică* fac parte din sistemele calicrein-chininic (chinine, calicreine), de coagulare și anticoagulare (factorul XII de coagulare a sângelui sau factorul Hagemann, plasmină) și a complementului (componentele $C_3 - C_5$). Mediatorii

acestor sisteme măresc permeabilitatea microvaselor, activează chemotactismul leucocitelor polimorfonucleare, fagocitoza şi coagularea intravasculară (schema X).

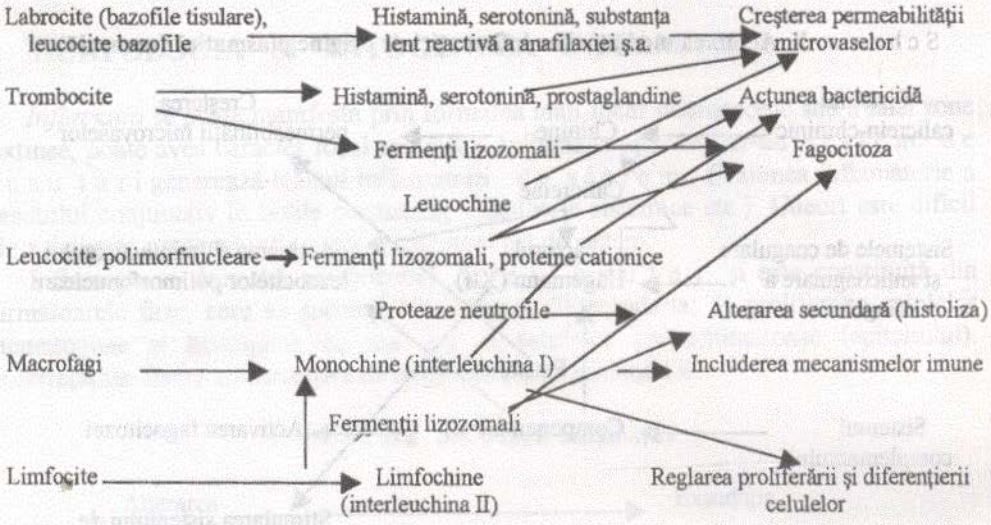
Schema X. **Acţiunea mediatorilor inflamaţiei de origine plasmatică (umorală)**



Mediatorii de origine celulară sunt asociaţi cu celulele efectoare – labrocitele (bazofilele tisulare) şi leucocitele bazofile, care elimină histamină, serotonină, substanţa lent reactivă a anafilaxiei ş. a.; cu trombocitele, care produc histamină, serotonină, prostaglandine, precum şi fermenţi lizozomali; cu leucocitele polimorfonucleare, bogate în leucochine, fermenţi lizozomali, proteine cationice şi proteaze neutre. Celulele efectoare, care produc mediatori ai inflamaţiei, sunt şi celulele reacţiilor imune – macrofagii, care elimină monochine (interleuchină I), şi limfocitele, care elaborează limfochine (interleuchină II). Mediatorii de origine celulară asigură nu numai creşterea permeabilităţii microvaselor şi fagocitoza, ei posedă acţiune bactericidă, cauzează alteraţia secundară (histoliza), includ mecanismele imune în reacţia inflamatorie, reglează proliferarea şi diferenţierea celulelor în zona inflamaţiei, ce au ca scop repararea, substituirea focarului lezional cu ţesut conjunctiv (schema XI). Dirijor al interacţiunilor celulare în câmpul inflamator este *macrofagul.*

Mediatorii de origine plasmatică şi celulară sunt legaţi reciproc şi funcţionează după principiul reacţiei autocatalitice cu legătură inversă (feed-back) şi susţinere reciprocă (v. schemele X şi XI). Acţiunea mediatorilor este mediată de receptorii de pe suprafaţa celulelor efectoare, astfel încât substituirea în dinamică a unor mediatori cu alţii condiţionează succesiunea elementelor celulare în focarul de inflamaţie - de la leucocitul polimorfonuclear pentru fagocitoză până la fibroblastul, activat de monochinele macrofagului, pentru procesul de reparaţie.

Schema XI. Acţiunea mediatorilor inflamaţiei de origine celulară (tisulară)



Exsudaţia urmează rapid după alteraţie şi eliminarea mediatorilor şi se compune dintr-un şir de stadii: reacţia patului microcirculator cu tulburarea proprietăţilor reologice ale sângelui; creşterea permeabilităţii vasculare la nivelul patului microcirculator; exsudarea componenţilor plasmei sângelui; emigrarea celulelor sângelui; fagocitoza; formarea exsudatului şi a infiltratului celular inflamator.

Reacţia patului microcirculator cu tulburarea proprietăţilor reologice ale sângelui este unul din semnele morfologice caracteristice ale inflamaţiei. Modificările microvaselor debutează cu un spasm reflector, micşorarea lumenului arteriolelor şi precapilarelor, care se succedă rapid cu dilatarea întregii reţele vasculare a zonei de inflamaţie şi, în primul rând, a postcapilarelor şi venulelor. *Hiperemia inflamatorie* determină creşterea temperaturii (*calor*) şi roşeaţa (*rubor*) sectorului inflamat. În spasmul iniţial curentul sanguin este accelerat, mai târziu încetinit. În vasele limfatice, ca şi în cele sanguine, la început are loc accelerarea circulaţiei limfatice, apoi încetinirea ei. Vasele limfatice sunt supraumplute cu limfă şi leucocite.

În ţesuturile avasculare (corneea, valvulele cardiace) în debutul inflamaţiei predomină procesele de alterare, apoi are loc pătrunderea vaselor din zonele învecinate (fenomenul se produce foarte rapid) şi includerea lor în reacţia inflamatorie.

Tulburările proprietăţilor reologice ale sângelui constau în dereglarea distribuirii leucocitelor şi eritrocitelor în venulele şi postcapilarele dilatate din cauza încetinirii circulaţiei sângelui. Leucocitele polimorfonucleare (neutrofilele) ies din curentul axial, se aglomerează în zona marginală şi se localizează de-a lungul peretelui vasului. Localizarea marginală a neutrofilelor este urmată de *poziţia lor marginală*, precedată de *emigrarea* în afara vasului.

Modificările hemodinamicii şi tonusului vascular în focarul de inflamaţie duc la *stază* în postcapilare şi venule, succedată de *tromboză*. Modificări identice au loc şi în

vasele limfatice. Aşadar, la un aflux continuu al sângelui în focarul inflamator refluxul lui, precum şi al limfei, este dereglat. Blocajul vaselor sanguine şi limfatice eferente atribuie focarului inflamator rolul de barieră, care preîntâmpină generalizarea procesului.

Creşterea permeabilităţii vasculare la nivelul patului microcirculator este unul din semnele esenţiale ale inflamaţiei. Toată gama de modificări tisulare, particularităţile formelor de inflamaţie sunt determinate în mare măsură de starea permeabilităţii vasculare, gravitatea alterării ei. Un rol important în realizarea hiperpermeabilităţii vasculare a patului microcirculator revine ultrastructurilor lezate ale celulelor, care asigură i n t e n s i f i c a r e a m i c r o p i n o c i t o z e i. Creşterea permeabilităţii vasculare generează *exsudarea în ţesuturi şi cavităţi a componentelor lichide ale plasmei, emigrarea celulelor sângelui,* formarea *exsudatului* (epanşamentului inflamator) şi *infiltratului inflamator celular.*

Exsudarea componentelor plasmei sângelui constituie o manifestare a reacţiei vasculare, dezvoltată în limitele patului microcirculator, exprimată prin ieşirea în afara vaselor a componentelor lichide ale sângelui: apei, proteinelor, electroliţilor.

Emigrarea celulelor sângelui, adică ieşirea lor din torentul sanguin prin pereţii vaselor, se produce cu ajutorul mediatorilor chemotactici (v. shema X). După cum s-a menţionat, emigrarea este precedată de poziţia marginală a neutrofilelor. Ele aderă la peretele vasului (preponderent a postcapilarelor şi venulelor), formând apoi prelungiri (pseudopode), care pătrund printre celulele endoteliale – *emigrarea interendotelială* (fig.63, p.142). Neutrofilele străbat membrana bazală graţie fenomenului de *tixotropie* (tixotropie – scăderea reversibilă izometrică a viscozităţii coloizilor), adică trecerea gelului membranei în sol la atingerea celulei de membrană. În ţesutul perivascular neutrofilele îşi continuă mişcarea cu ajutorul pseudopodelor. Procesul de emigrare a leucocitelor poartă denumirea de *leucodiapedeză,* a eritrocitelor – *eritrodiapedeză.*

Fagocitoza (de la gr. *phagos* – a mânca şi *kytos* – încăpere, celulă) prezintă înglobarea şi digerarea de către celule (fagocite) a diferiţilor corpi de natură vie (bacterii) şi moartă (corpi străini). Fagocite pot fi diferite celule, dar în inflamaţie cea mai mare importanţă o au neutrofilele şi macrofagii.

Fagocitoza este asigurată de un şir de reacţii biochimice. În fagocitoză se micşorează conţinutul de glicogen în citoplasma fagocitului în legătură cu intensificarea glicogenolizei anaerobe, necesare pentru elaborarea energiei pentru fagocitoză; substanţele, care blochează glicogenoliza, inhibă şi fagocitoza.

Obiectul fagocitat (bacteria), înconjurat de citomembrana invaginată (în fagocitoză are loc pierderea citomembranei fagocitului), formează *fagozomul.* La contopirea lui cu lizozomul apare *fagolizozomul* (lizozomul secundar), în care cu participarea fermenţilor hidrolitici se produce digestia intracelulară – *fagocitoza completă* (fig.64), în care un rol central revine proteinelor cationice antibacteriene ale lizozomilor neutrofilelor; ele omoară microbii, care ulterior sunt digeraţi. Atunci când microorganismele nu sunt digerate de fagocite şi se multiplică în citoplasma lor avem o *fagocitoză incompletă* sau *endocitobioză,* care poate fi cauzată de cantitatea insuficientă de proteine cationice antibacteriene în lizozomii macrofagilor sau de lipsa lor. Aşadar, fagocitoza nu totdeauna este o reacţie de apărare a organismului, uneori ea creează condiţii pentru diseminarea microbilor.

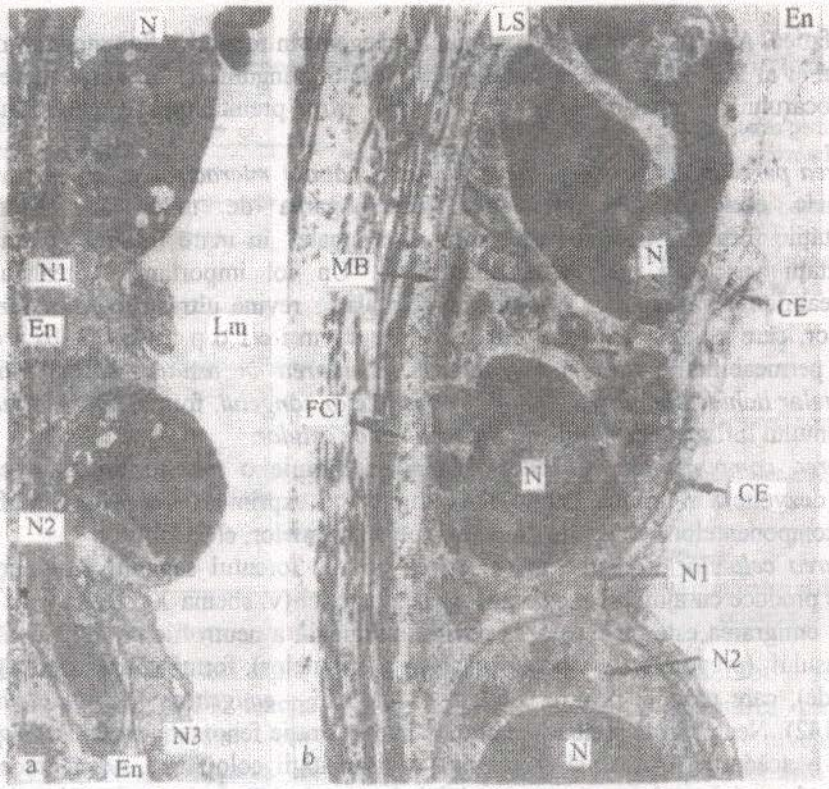


Fig. 63. Migrarea leucocitelor prin peretele vascular în inflamație.

a – unul din neutrofile (N1) aderă strâns la endoteliu (En), altul (N2) are un nucleu bine conturat (N) și penetrează endoteliul (En). Mai bine de jumătate din acest leucocit e amplasat în stratul subendotelial. Pe endoteliul acestui sector se văd pseudopodele celui de-al treilea leucocit (N3); Lm – lumenul vasului. X 9000; b – neutrofile (LS) cu nuclee (N) bine conturate situate între endoteliu și membrana bazală (MB); zonele de contact ale celulelor endoteliale (CE) și fibrele colagene (FCl) din afara membranei bazale. X 20000 (după Flori și Grant).

Formarea exsudatului și a infiltratului inflamator celular încheie procesele de exsudare descrise mai sus. Exsudarea componentelor lichide ale sângelui, emigrarea leucocitelor, diapedeza eritrocitelor duc la apariția în țesuturile alterate sau cavitățile corpului a lichidului inflamator – exsudatului. Acumularea exsudatului în țesut duce la mărirea lui în volum (*tumor*), compresiunea terminațiilor nervoase și apariția durerii (*dolor*), mecanismul căreia în inflamație ține și de acțiunea mediatorilor (*bradichinina*), la tulburarea funcției țesutului sau organului (*functio laesa*).

Exsudatul conține de obicei mai mult de 2 % de proteine. În dependență de gradul de permeabilitate a peretelui vasului, în țesut pot pătrunde diferite proteine. În cazul creșterii neînsemnate a permeabilității barierei vasculare prin ea trec preponderent albuminele și globulinele, iar la un grad înalt al permeabilității și proteine macromoleculare, în special fibrinogenul. În unele cazuri în exsudat predomină neutrofilele, în altele – limfocitele, monocitele, histiocitele, în altele – eritrocitele.

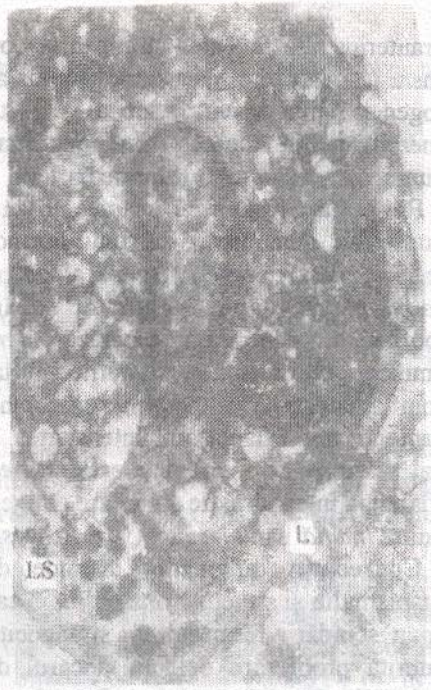


Fig. 64. Fagocitoza. Macrofag cu fragmente ale leucocitului (LS) fagocitat şi incluziuni lipidice (L). Microfotoelectronogramă. X 20000.

La acumularea în ţesuturi a celulelor exsudatului şi nu a componentei lui lichide, se formează *infiltratul inflamator celular*, în care pot prevala elementele hematogene şi cele histiogene.

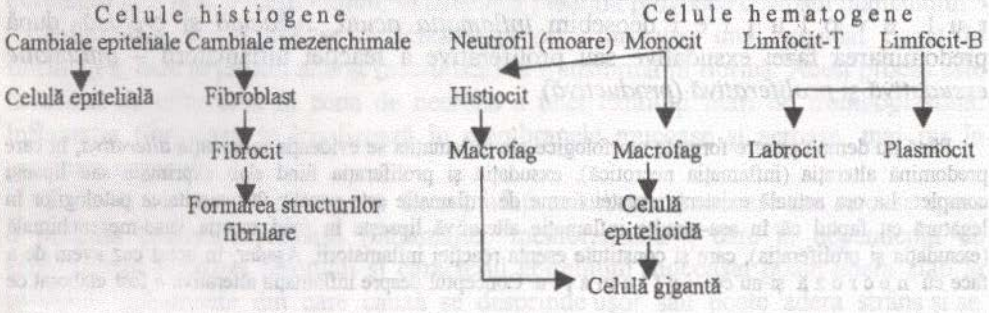
Proliferarea (multiplicarea) celulelor este faza finală a inflamaţiei, ce are drept scop restabilirea ţesutului lezat. Creşte numărul celulelor mezenchimale cambiale, limfocitelor – T şi – B, monocitelor. La multiplicarea celulelor în focarul inflamator se observă diferenţierea şi transformarea celulelor (schema XII): celulele mezenchimale cambiale se diferenţiază în *fibroblaşti;* limfocitele – B iniţiază formarea *plasmocitelor*. Limfocitele – T, probabil, nu se transformă în alte forme celulare. Monocitele dau naştere *histiocitelor şi macrofagilor,* care pot fi sursa de formare a celulelor *epitelioide şi gigante* (celulele de corpi străini şi Langhans).

La diferite etape ale proliferării fibroblaştilor se formează produsele activităţii lor vitale – *colagen şi glicozaminglicani,* apar fibre *argirofile şi colagene, substanţa intercelulară* a ţesutului conjunctiv.

În procesul de proliferare în caz de inflamaţie participă şi *epiteliul* (v. schema XII), fenomen deosebit de pronunţat în piele şi mucoase (stomacul, intestinul). Totodată epiteliul proliferant poate forma proliferări polipoase. Proliferarea celulelor în câmpul de inflamaţie contribuie la reparaţie. În acelaşi timp diferenţierea structurilor epiteliale proliferante este posibilă doar în cazul maturizării şi diferenţierii ţesutului conjunctiv (Garşin V.M, 1939).

Inflamaţia cu toate componentele ei apare doar la etapele tardive ale dezvoltării

Schema XII. **Diferenţierea şi transformarea celulelor în inflamaţie**



intrauterine. La făt, nou-născut şi la copil inflamaţia are unele particularităţi. Prima constă în predominanţa componenţilor alterativ şi a celui productiv, deoarece ei sunt filogenetic mai vechi, a doua – în tendinţa procesului local spre răspândire şi generalizare în legătură cu imaturitatea anatomică şi funcţională a organelor imunogenezei şi a ţesuturilor de barieră.

Reglarea inflamaţiei se efectuează cu ajutorul factorilor hormonali, nervoşi şi imuni. S-a demonstrat, că unii hormoni, aşa ca hormonul somatotrop (STH) al hipofizei, dezoxicorticosteronul, aldosteronul intensifică reacţia inflamatorie (*hormoni proinflamatori*), alţii – glucocorticoizii şi hormonul adrenocorticotrop (ACTH) al hipofizei, din contra, o micşorează (*hormoni antiinflamatori*). *Substanţele colinergice,* stimulând eliminarea mediatorilor inflamaţiei, acţionează asemănător cu hormonii proinflamatori, iar cele *adrenergice,* inhibând activitatea mediatorilor, se comportă ca hormonii antiinflamatori. Intensitatea reacţiei inflamatorii, ritmurile şi caracterul dezvoltării ei sunt influenţate de *starea imunităţii.* Deosebit de intensiv evoluează inflamaţia în condiţii de stimulare antigenică (sensibilizarea); o astfel de inflamaţie este numită *imună* sau *alergică* (vezi *Procese imunopatologice*).

Consecinţa inflamaţiei depinde de etiologia şi caracterul evoluţiei, starea organismului şi structura organului, în care se dezvoltă. Produsele distrucţiei tisulare se supun scindării fermentative şi fagocitării cu resorbţia produselor de dezintegrare. Datorită proliferării celulare focarul de inflamaţie se înlocuieşte treptat cu ţesut conjunctiv. Dacă focarul de inflamaţie a fost mic, ţesutul preexistent se poate restabili. În caz de defect extins al ţesutului, în locul focarului se formează o cicatrice.

TERMINOLOGIA ŞI CLASIFICAREA INFLAMAŢIEI

Denumirea inflamaţiei în majoritatea cazurilor se formează prin adăugarea la denumirea latină sau greacă a organului sau ţesutului lezat a terminaţiei – i t i s, iar în limba română – i t ă. Astfel, inflamaţia pleurei se numeşte *pleuritis* – pleurită, inflamaţia rinichiului – *nephritis* – nefrită, inflamaţia gingiei – *gingivitis* – gingivită etc. Inflamaţia unor organe are denumiri specifice, de exemplu inflamaţia vestibulului faringian se numeşte angină (de la gr. *ancho* – a sufoca, a strânge), inflamaţia plămânilor – pneumonie, inflamaţia unor cavităţi cu acumularea în ele a puroiului – *empiem* (de ex., empiem pleural), inflamaţia purulentă a *foliculului* pilos cu glanda sebacee şi ţesuturile adiacente – *furuncul* (de la lat. *furiare* – a înfuria) etc.

Clasificarea se face în dependenţă de evoluţia procesului şi formele morfologice, predominarea fazelor exsudativă sau proliferativă a inflamaţiei. D u p ă c a r a c t e r u l e v o l u ţ i e i deosebim *inflamaţia acută, subacută* şi *cronică,* după predominarea fazei exsudative sau proliferative a reacţiei inflamatorii – *inflamaţie exsudativă* şi *proliferativă (productivă).*

Până nu demult printre formele morfologice ale inflamaţiei se evidenţia inflamaţia *alterativă,* în care predomină alteraţia (inflamaţia necrotică), exsudaţia şi proliferaţia fiind slab exprimate sau lipsind complet. La ora actuală existenţa acestei forme de inflamaţie este negată de majoritatea patologilor în legătură cu faptul că în aşa-numita inflamaţie alterativă lipseşte în fond reacţia vaso-mezenchimală (exsudaţia şi proliferaţia), care şi constituie esenţa reacţiei inflamatorii. Aşadar, în acest caz avem de a face cu n e c r o z ă şi nu cu i n f l a m a ţ i e. Conceptul despre inflamaţia alterativă a fost elaborat de

R.Virchow în baza teoriei "nutritive" a inflamației (care s-a dovedit a fi eronată), de aceea el numea inflamația alterativă parenchimatoasă.

FORMELE MORFOLOGICE ALE INFLAMAȚIEI

INFLAMAȚIA EXSUDATIVĂ

Inflamația exsudativă se caracterizează prin predominarea exsudației și formarea în țesuturi și cavitățile corpului a exsudatului. În dependență de caracterul exsudatului și localizarea predominantă a inflamației se disting următoarele varietăți de inflamație exsudativă: 1) seroasă; 2) fibrinoasă; 3) purulentă; 4) putridă; 5) hemoragică; 6) catarală; 7) mixtă.

Inflamația seroasă se caracterizează prin formarea unui exsudat, care conține până la 2% de proteine și un număr redus de elemente celulare. Evoluția inflamației seroase este, de regulă, acută. Se dezvoltă mai frecvent în cavitățile seroase, membranele mucoase și meningeale, mai rar – în organele interne, piele.

Tabloul morfologic. În cavitățile seroase se acumulează exsudat seros – lichid opalescent, sărac în elemente celulare, printre care predomină celule mezoteliale descuamate și neutrofile unice; membranele devin hiperemiate. Același tablou apare și în *meningita seroasă*. În inflamația membranelor mucoase, de asemenea hiperemiate, la exsudat se adaugă mucus și celule epiteliale descuamate, catarul seros al mucoasei (vezi ex., mai jos descrierea inflamației catarale). În ficat lichidul se acumulează în spațiile perisinusoidale (fig.65, p.148), în miocard – printre fibrele musculare, în rinichi – în lumenul capsulei glomerulare. Inflamația seroasă a pielii, de exemplu în arsuri, se manifestă prin formarea unor vezicule în grosimea epidermului, umplute cu lichid opalescent. Uneori exsudatul se acumulează sub epiderm, desprinzându-l de țesutul subiacent cu formarea unor vezicule mari.

Cauzele inflamației seroase sunt diferiți agenți infecțioși (micobacteria tuberculozei, diplococul Frenckel, meningococul, shigella), acțiunea factorilor termici și chimici, autointoxicația (de ex., în tireotoxicoză, uremie).

Evoluția inflamației seroase este favorabilă: chiar și o cantitate mare de exsudat se poate resorbi. În organele interne (ficat, inimă, rinichi) în evoluția cronică a inflamației seroase se poate dezvolta scleroza.

Importanța este determinată de gradul dereglărilor funcționale. În pericard exsudatul face dificil lucrul inimii, în cavitatea pleurală provoacă colapsul plămânului.

Inflamația fibrinoasă se caracterizează prin formarea unui exsudat bogat în fibrinogen, care în țesutul alterat (necrotizat) se transformă în fibrină. Acest proces este favorizat de eliberarea în zona de necroză a unei cantități mari de tromboplastină. Inflamația fibrinoasă se localizează în membranele mucoase și seroase, mai rar în grosimea organului.

Tabloul morfologic. Pe suprafața membranei mucoase sau seroase apare o peliculă cenușiu-albicioasă (inflamație "membranoasă"), care în dependență de profunzimea necrozei țesutului și caracterul epiteliului mucoasei poate adera slab la țesuturile subiacente din care cauză se desprinde ușor sau poate adera strâns și se

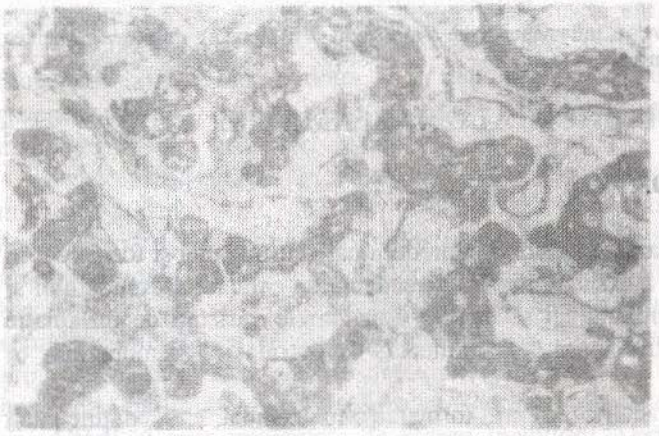


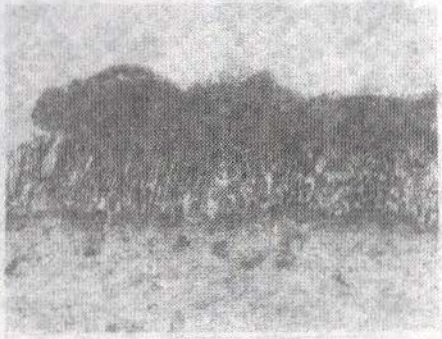
Fig. 65. Hepatită seroasă.

desprinde cu greu. Primul caz prezintă varianta crupoasă, al doilea varianta difteroidă a inflamației fibrinoase.

Inflamația crupoasă (de la scoț. *croup* – peliculă) apare în urma necrozei superficiale a țesutului și infiltrației maselor necrotice cu fibrină (fig.66, p.149). Pelicula slab legată cu țesutul subiacent redă mucoasei sau membranei seroase un aspect opac. Uneori membrana pare a fi acoperită cu rumeguș. M u c o a s a se îngroașă, se tumefiază, iar dacă pelicula se detașează, apare un defect superficial. M e m b r a n a s e r o a s ă devine rugoasă, acoperită parcă cu un înveliș de păr – filamente de fibrină. În pericardita fibrinoasă întâlnim "inima păroasă" ("cord vilos"). Dintre organele interne inflamația crupoasă se dezvoltă în plămâni – *pneumonie crupoasă* (vezi *Pneumoniile*).

Inflamația difteroidă (de la gr.*diphtera* – peliculă cutanată) se dezvoltă în urma necrozei profunde a țesutului și infiltrației maselor necrotice cu fibrină. Ea se dezvoltă pe membranele mucoase. Pelicula de fibrină aderă strâns la țesutul subiacent, din care cauză la detașarea ei apare un defect adânc.

Varianta inflamației fibrinoase (crupoasă sau difteroidă) depinde, după cum s-a menționat, nu numai de profunzimea necrozei țesutului, dar și de tipul epiteliului, care acoperă mucoasele. Pe mucoasele acoperite cu epiteliu pavimentos (cavitatea bucală, vestibulul faringian, amigdalele, epiglota, esofagul, coardele vocale, colul uterin), peliculele, de obicei, sunt strâns legate cu epiteliul, necroza și precipitarea fibrinei se limitează uneori doar la învelișul epitelial. Aceasta se explică prin faptul că celulele epiteliului pavimentos sunt legate strâns între ele și cu țesutul conjunctiv subiacent, astfel "fixând puternic" pelicula. Pe mucoasele acoperite cu epiteliu prismatic (căile respiratorii superioare, tractul gastrointestinal ș.a.), legătura epiteliului cu țesutul subiacent este slabă, din care cauză peliculele formate se detașează împreună cu epiteliul chiar și în cazul precipitării profunde a fibrinei. Importanța clinică a inflamației fibrinoase, de exemplu, în vestibulul faringian și trahee, este neunivocă chiar la una și aceiași cauză a dezvoltării ei (angina difteroidă și traheita crupoasă în difterie).



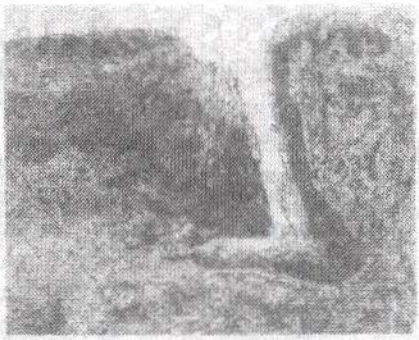


Fig. 66. Inflamaţie crupoasă a intestinului.

Fig. 67. Inflamaţie difteroidă a vestibulului faringian.

C a u z e l e inflamaţiei fibrinoase sunt diferite. Ea poate fi provocată de agenţi infecţioşi aşa ca diplococii Frenckel, streptococi şi stafilococi, agenţii patogeni ai difteriei şi dizenteriei, micobacteria tuberculozei, virusul gripei. Poate fi cauzată şi de toxine de origine endogenă (de ex., în uremie) sau exogenă (în intoxicaţiile cu clorură de mercur).

E v o l u ţ i a inflamaţiei fibrinoase, este de regulă, acută, uneori (de ex., în tuberculoza membranelor seroase) poate avea evoluţie cronică.

C o n s e c i n ţ e l e inflamaţiei fibrinoase a mucoaselor şi membranelor seroase sunt diferite. Pe mucoase după desprinderea peliculelor rămân defecte de diferită adâncime – ulceraţii, care în inflamaţia crupoasă sunt superficiale, iar în cea difteroidă – profunde, însoţite de leziuni cicatriceale. Exsudatul fibrinos de pe membranele seroase poate fi supus resorbţiei. Deseori masele de fibrină se supun organizării, ceea ce duce la formarea aderenţelor între foiţele seroase ale pleurei, peritoneului, sacului pericardic. Inflamaţia fibrinoasă poate produce şi închiderea completă a cavităţii seroase prin ţesut conjunctiv – o b l i t e r a r e a ei.

I m p o r t a n ţ a inflamaţiei fibrinoase este foarte mare, ea constituind substratul morfologic al multor boli (difteria, dizenteria), se întâlneşte în intoxicaţii (uremia). La formarea peliculelor în laringe, trahee apare pericolul asfixiei; detaşarea peliculelor în intestin poate provoca hemoragii din ulceraţiile apărute. După inflamaţia fibrinoasă pot rămâne ulceraţii cicatrizante care nu se vindecă timp îndelungat.

Inflamaţia purulentă. Pentru ea este caracteristică predominarea în exsudat a neutrofilelor. Neutrofilele în curs de distrucţie, numite globuli de puroi, împreună cu componenta lichidă a exsudatului, formează puroiul. Acesta mai conţine limfocite, macrofagi, celule mortificate ale ţesutului, microbi. Puroiul reprezintă un lichid văscos opalescent, de culoare galben-verzuie. Particularitatea caracteristică a inflamaţiei purulente este h i s t o l i z a, cauzată de acţiunea asupra ţesuturilor a fermenţilor proteolitici ai neutrofilelor. Inflamaţia purulentă se întâlneşte în orice organ, orice ţesut.

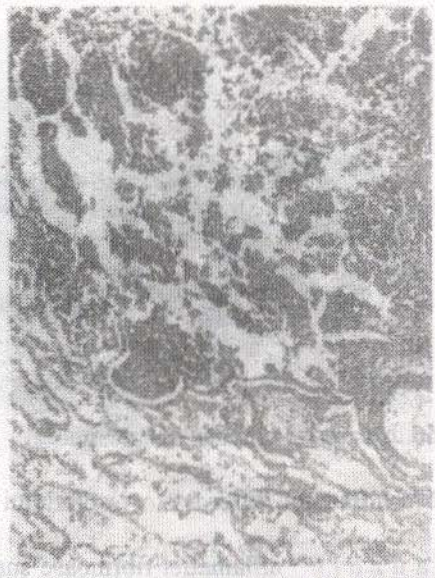


Fig. 68. Abces pulmonar.

T a b l o u l m o r f o l o g i c. Inflamaţia purulentă în dependenţă de extinderea ei, poate fi reprezentată de abces sau flegmon.

Abcesul (focar purulent) este o inflamaţie purulentă focală, caracterizată prin formarea unei cavităţi umplute cu puroi (fig.68). Abcesul cu timpul se delimitează printr-un strat de ţesut de granulaţie, bogat în capilare, prin pereţii cărora se produce emigraţia intensă a leucocitelor. Se formează membrana abcesului, constituită la exterior din fibre conjunctive, care aderă la ţesutul nealterat, iar din interior din ţesut de granulaţie şi puroi, care permanent se reînnoieşte datorită elaborării globulilor de puroi de către granulaţii. Membrana abcesului, care produce puroiul, se numeşte *membrană piogenă*.

Flegmonul prezintă o inflamaţie purulentă difuză, în care exsudatul purulent se extinde difuz printre elementele tisulare, infiltrând, disociind şi lezând ţesuturile. Flegmonul se observă mai ales acolo, unde exsudatul purulent poate uşor să-şi facă drum; de-a lungul septurilor intermusculare, tendoanelor, fasciilor, în ţesutul adipos subcutanat, pe traiectul trunchiurilor vasculare şi nervoase etc.

Deosebim flegmon moale şi dur. *Flegmonul moale* se caracterizează prin absenţa unor focare vizibile de necroză a ţesutului, iar *flegmonul* dur prin prezenţa unor focare, nesupuse lizei purulente, din care cauză ţesutul devine foarte dur; ţesutul mort este eliminat. Flegmonul ţesutului adipos subcutanat (*celulită*) se deosebeşte prin extindere nelimitată. Puroiul se poate acumula în cavităţile corpului şi în unele organe cavitare, fenomen numit *empiem* (empiem pleural, al veziculei biliare, al apendicelui vermicular ş. a.).

A g e n ţ i ai inflamaţiei purulente sunt mai ales microbii piogeni (stafilococul, streptococul, gonococii, meningococii), mai rar diplococii Frenckel, bacilul tific, micobacteria tuberculozei, fungiile etc. Poate avea loc şi inflamaţia purulentă aseptică în cazul pătrunderii în ţesut a unor substanţe chimice.

E v o l u ţ i a inflamaţiei purulente poate fi acută şi cronică. *Inflamaţia purulentă acută*, reprezentată de abces sau flegmon, are tendinţă spre extindere. Abcesele, distrugând capsula organului, se pot deschide spontan în cavităţile adiacente. Între abces şi cavitatea, în care a pătruns puroiul, apar *fistule*. În aceste cazuri este posibilă dezvoltarea *empiemului*. Inflamaţia purulentă, în cazul extinderii ei, trece la organele şi ţesuturile adiacente (de ex., în abcesul pulmonar apare pleurita, în abcesul hepatic – peritonita). În abcese şi flegmoane procesul purulent poate căpăta o răspândire *limfogenă* şi *hematogenă*, ceea ce duce la dezvoltarea septicopiemiei (vezi *Sepsisul*).

Inflamaţia purulentă cronică se dezvoltă la incapsularea abcesului şi dezvoltarea sclerozei în ţesuturile învecinate. Dacă puroiul în aceste cazuri găseşte ieşire, apar traiecte fistuloase cronice sau fistule, care se deschid prin piele în exterior, iar dacă traiectele fistuloase nu se deschid, procesul continuând să se extindă, abcesele pot apărea la distanţă mare de focarul primar al inflamaţiei purulente. Astfel de abcese poartă denumirea de *abcese osifluente*. În caz de evoluţie trenantă inflamaţia purulentă se extinde prin ţesutul adipos lax, cu formarea de colecţii purulente difuze, care provoacă o intoxicaţie pronunţată şi duc la slăbirea organismului. În traumatisme, complicate cu supuraţia plăgii, se dezvoltă *caşexie posttraumatică* sau *febră* purulento-resorbtivă (I.V.Davâdovski, 1954).

C o n s e c i n ţ a inflamaţiei purulente depinde de extinderea ei, caracterul evoluţiei, virulenţa microbului şi starea organismului. În cazuri nefavorabile poate surveni generalizarea infecţiei cu dezvoltarea sepsisului. Dacă procesul se delimitează, abcesul se deschide spontan sau pe cale chirurgicală, ceea ce duce la eliminarea puroiului. Cavitatea abcesului se umple cu ţesut de granulaţie şi pe locul abcesului se formează o cicatrice. Este posibil şi un alt sfârşit: puroiul din abces devine dens, transformându-se în detrit necrotic, care se supune petrificării. Inflamaţia purulentă cu evoluţie trenantă duce frecvent la a m i l o i d o z ă.

I m p o r t a n ţ a inflamaţiei purulente este determinată, în primul rând, de capacitatea ei de a distruge ţesuturile (histoliza), ceea ce face posibilă extinderea procesului purulent prin contact, pe cale limfogenă sau hematogenă. Inflamaţia purulentă stă la baza multor boli, precum şi a complicaţiilor lor.

Inflamaţia putridă (gangrenoasă, ichoroasă, de la gr. *ichor* – secreţie sangvinolentă). Se dezvoltă, de obicei, în urma pătrunderii în focarul de inflamaţie a bacteriilor de putrefacţie, care descompun ţesutul cu formarea de gaze cu miros neplăcut.

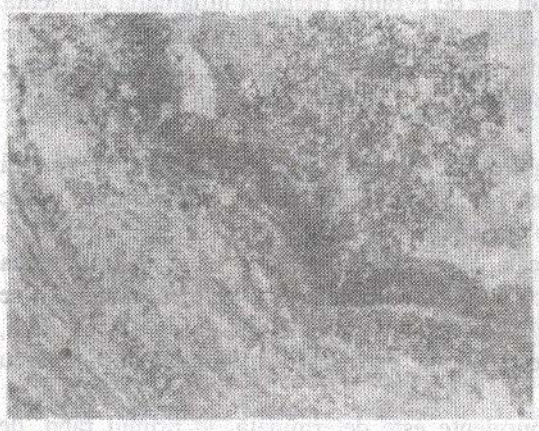
Inflamaţia hemoragică apare atunci când în exsudat se conţin multe eritrocite. Un rol important în evoluţia acestei forme de inflamaţie revine nu numai creşterii considerabile a permeabilităţii microvaselor, dar şi chimiotactismului negativ faţă de neutrofile. O astfel de inflamaţie apare în boli infecţioase grave – antrax, ciumă, gripă ş.a. Uneori numărul eritrocitelor este atât de mare, încât exsudatul aminteşte o hemoragie (de ex., meningoencefalita în antrax). Inflamaţia hemoragică se asociază frecvent la alte forme de inflamaţie exsudativă.

C o n s e c i n ţ a inflamaţiei hemoragice depinde de cauza, care o provoacă.

Inflamaţia catarală (de la gr. *katarrheo* – a curge) sau **catarul** se dezvoltă pe mucoase şi se caracterizează prin eliminarea abundentă a exsudatului pe suprafaţa lor (fig.69, p.152). Exsudatul poate fi seros, mucos, purulent, hemoragic şi mai întotdeauna conţine celule descuamate ale epiteliului tegumentar. Inflamaţia catarală poate fi acută şi cronică. *Catarul acut* este caracteristic pentru un şir de infecţii (de ex., catarul acut al căilor respiratorii superioare în infecţia respiratorie acută). Poate avea loc schimbarea unui tip de catar cu altul – catarului seros cu cel mucos, iar a celui mucos cu purulent, sau a celui purulent cu hemoragic. *Catarul cronic* se întâlneşte în boli infecţioase (bronşită catarală purulentă cronică) şi neinfecţioase (gastrită cronică catarală). Catarul cronic este însoţit de atrofia (*catar atrofic*) sau hipertrofia (*catar hipertrofic*) mucoasei.

C a u z e l e inflamaţiei catarale sunt variate. De cele mai multe ori catarele au origine infecţioasă sau infecto-alergică. Se pot dezvolta în autointoxicaţii (gastrită şi colită uremică), în legătură cu acţiunea agenţilor termici şi chimici.

I m p o r t a n ţ a inflamaţiei catarale este determinată de localizarea ei, intensitate, caracterul evoluţiei. Prezintă importanţă inflamaţia catarală a mucoasei căilor respira-



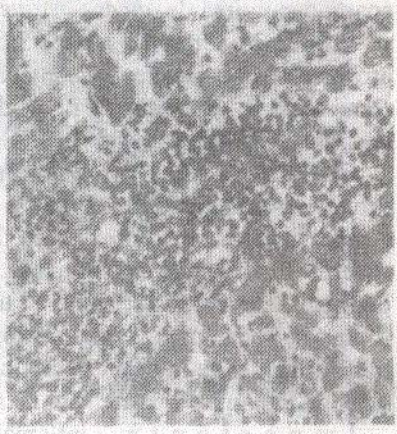


Fig. 69. Bronşită catarală.

Fig. 70. Miocardită interstiţială.

torii, care uneori capătă un caracter cronic şi urmări grave (emfizemul pulmonar, pneumoscleroza), catarul cronic al stomacului, care favorizează dezvoltarea unei tumori.

Inflamaţia mixtă se constată la asocierea unui tip de exsudat cu altul. Astfel putem vorbi de inflamaţie sero-purulentă, sero-fibrinoasă, purulento-hemoragică sau fibrino-hemoragică. Inflamaţia exsudativă îşi schimbă forma la asocierea unei infecţii noi, modificarea reactivităţii organismului.

INFLAMAŢIA PROLIFERATIVĂ (PRODUCTIVĂ)

Inflamaţia proliferativă (productivă) se caracterizează prin predominarea proliferării elementelor celulare şi tisulare, modificările alterative şi exsudative trecând pe locul doi. Datorită proliferării celulelor se formează infiltrate celulare focale sau difuze, ce pot fi polimorfocelulare, limfo-monocitare, macrofagale, plasmocitare, epitelioidocelulare, gigantocelulare ş.a.

Inflamaţia productivă se întâlneşte în orice ţesut. Se cunosc următoarele varietăţi de inflamaţie proliferativă: 1) interstiţială; 2) granulomatoasă; 3) inflamaţie cu formarea polipilor şi condiloamelor acuminate.

Inflamaţia interstiţială se caracterizează prin formarea infiltratului celular în stroma – miocardului (fig.70), ficatului, rinichilor, plămânilor. Infiltratul poate fi constituit din histiocite, monocite, limfocite, plasmocite, labrocite, neutrofile unice, eozinofile. Progresarea inflamaţiei interstiţiale duce la dezvoltarea ţesutului conjunctiv fibros – se dezvoltă s c l e r o z a (v. schema XII).

Dacă infiltratul celular conține multe plasmocite, ele se pot transforma în formațiuni sferice omogene, numite *sfere hialine* sau *corpusculi fuxinofili* (corpusculi Russel). La exterior organele se modifică puțin.

Inflamația granulomatoasă se caracterizează prin formarea granuloamelor (nodulilor) în urma proliferării și transformării celulelor fagocitare.

M o r f o g e n e z a granulomului cuprinde 4 faze: 1) acumularea în focarul de leziune tisulară a fagocitelor monocitare tinere; 2) maturizarea acestor celule în macrofagi și formarea granulomului macrofagal; 3) maturizarea și transformarea fagocitelor monocitare și a macrofagilor în celule epitelioide și formarea granulomului epitelioido-celular; 4) contopirea celulelor epitelioide (sau a macrofagilor) și formarea celulelor gigante (celulelor de corpi străini sau celulelor Langhans) și a granulomului epitelioido-celular sau giganto-celular. Celulele gigante se caracterizează prin polimorfism: de la simplaști cu 2-3 nuclee până la giganți, care conțin 100 și mai multe nuclee. În celulele gigante de corpi străini nucleele se dispun în citoplasmă omogen, iar în celulele Langhans – la periferie. Diametrul granuloamelor nu depășește de regulă 1-2 mm, fiind depistate la examen microscopic. Consecință a granulomului este scleroza.

Așadar, după c r i t e r i i l e m o r f o l o g i c e, se evidențiază trei varietăți de granuloame: 1) granulom macrofagal (granulom simplu sau fagocitom); 2) granulom epitelioido-celular (epitelioidocitom); 3) granulom gigantocelular.

În dependență de nivelul metabolismului se deosebesc granuloame cu metabolism scăzut și crescut. *Granuloamele cu metabolism scăzut* apar la acțiunea unor substanțe inerte (corpi străini inerți), fiind constituite din celule gigante de corpi străini. *Granuloamele* cu *metabolism crescut* apar la acțiunea excitanților toxici (micobacteria tuberculozei, leprei ș.a.) și sunt reprezentate de noduli epitelioidocelulari.

E t i o l o g i a granulomatozei este variată. Se disting granuloame infecțioase, neinfecțioase și de origine nestabilită. *Granuloamele infecțioase* se întâlnesc în tifosul exantematic și febra tifoidă, reumatism, rabie, encefalită virotică, tularemie, bruceloză, tuberculoză, sifilis, lepră, sclerom, cele *neinfecțioase* – în conioze (silicoză, talcoză, asbestoză, bissinoză ș.a.), acțiuni medicamentoase (hepatita granulomatoasă, boala oleogranulomatoasă); pot apărea și în jurul corpilor străini. *Granuloame de origine nestabilită* apar în sarcoidoză, bolile Crohn și Horton, granulomatoza Vegener ș.a. După etiologie la ora actuală deosebim grupul de *boli granulomatoase.*

P a t o g e n e z a granulomatozei este neunivocă. Este cunoscut, că pentru dezvoltarea granulomului sunt necesare 2 condiții: prezența unor substanțe capabile să stimuleze sistemul de fagociți monocitari, maturizarea și transformarea macrofagilor și rezistența excitantului la fagocitoză. Aceste condiții sunt percepute neunivoc de sistemul imun. Dacă în celulele epitelioide și gigante ale granulomului este foarte scăzută activitatea fagocitară, cu alte cuvinte fagocitoza este înlocuită de endocitobioză, el devine o manifestare a reacției de *hipersensibilitate de tip întârziat.* Un atare granulom este numit *imun* și are structura granulomului epitelioidocelular cu celule gigante Langhans. La o fagocitoză relativ suficientă a celulelor granulomul *este numit neimun,* fiind reprezentat de obicei de fagocitom, mai rar de granulom gigantocelular, constituit din celule de corpi străini.

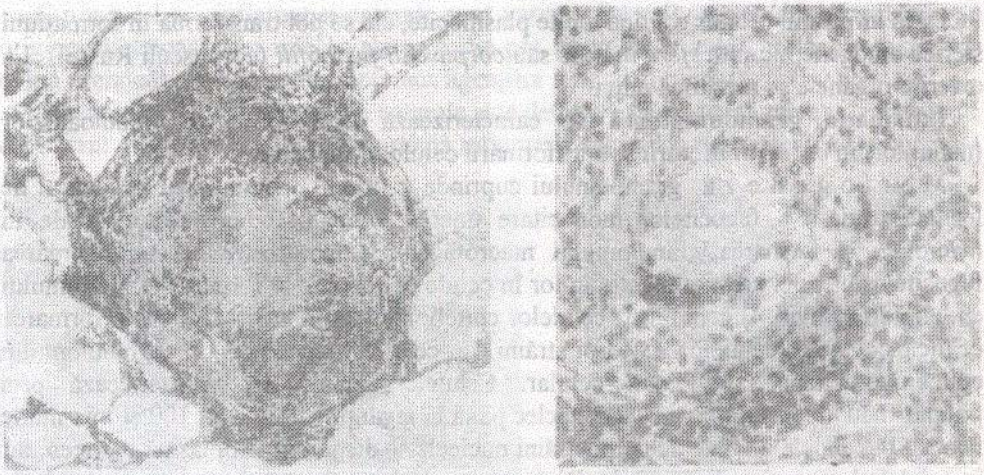


Fig. 71. Granulom tuberculos cu necroză cazeoasă în centru.

Fig. 72. Celulă gigantă Langhans.

Granuloamele se subîmpart în specifice şi nespecifice. S p e c i f i c e se numesc granuloamele, morfologia cărora este relativ specifică pentru o anumită boală infecţioasă, agentul patogen al căreia poate fi găsit în celulele granulomului la examenul histobacterioscopic. Granuloamele specifice (anterior ele erau substratul aşa-numitei inflamaţii specifice) sunt granuloamele în tuberculoză, sifilis, lepră şi sclerom.

Granulomul tuberculos are următoarea structură: în centrul lui se găseşte focarul de necroză, la periferie – un cordon de celule epitelioide şi limfocite în amestec cu macrofagi şi plasmocite. Printre celulele epitelioide şi limfocite se localizează celule gigante Langhans (fig.71, 72), destul de tipice pentru granulomul tuberculos. La impregnarea cu săruri de argint printre celulele granulomului se depistează reţeaua de fibre argirofile. Un număr mic de capilare sanguine se observă doar în zonele exterioare ale granulomului. La colorația Ziehl-Neelsen în celulele gigante se depistează micobacteriile tuberculozei.

Granulomul sifilitic (goma) este constituit dintr-un focar extins de necroză, înconjurat de un infiltrat celular din limfocite, plasmocite şi celule epitelioide; celulele gigante Langhans se întâlnesc rar (fig.73, p.155). Pentru gomă este foarte caracteristică formarea rapidă în jurul focarului de necroză a ţesutului conjunctiv cu multe vase cu endoteliu proliferant (endovasculită). Uneori în infiltratul celular prin metoda de impregnare se poate depista treponema palidă.

Granulomul lepros (lepromul) reprezintă un nodul, constituit cu preponderenţă din macrofagi, precum şi limfocite şi plasmocite. Printre macrofagi se evidenţiază celule mari cu vacuole lipidice, care conţin micobacteriile leprei împachetate în formă de sfere. Aceste celule, caracteristice pentru leprom, se numesc celule *leproase Virchow* (fig.74, p.156). Dezintegrându-se ele eliberează micobacteriile, care se repartizează liber printre celulele lepromului. Numărul de micobacterii în leprom este enorm.

Leproamele adeseori se contopesc, formând ţesutul de granulaţie lepromatos bine vascularizat.

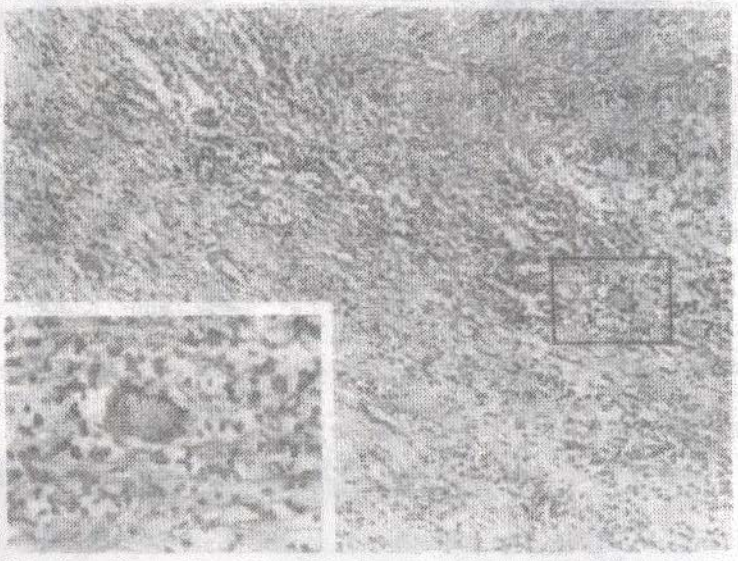


Fig 73. Granulom sifilitic (gomă).

Granulomul scleromatos este constituit din plasmocite şi celule epitelioide, precum şi limfocite, printre care sunt multiple sfere hialine. Este foarte caracteristică apariţia macrofagilor mari cu citoplasma c l a r ă, denumite *celule Mikulicz*. În citoplasmă se conţine agentul patogen al bolii – bacilul Volkovici-Frisch (fig.75, p.156). Este caracteristică de asemenea scleroza şi hialinoza pronunţată a ţesutului de granulaţie.

G r a n u l o a m e l e n e s p e c i f i c e nu au semnele distinctive caracteristice pentru granuloamele specifice. Ele se întâlnesc într-un şir de boli infecţioase (de ex., granuloamele exantematice şi tifice) şi neinfecţioase (de ex., granuloamele în silicoză şi asbestoză, granuloamele de corpi străini).

C o n s e c i n ţ a granulomului este ambiguă – necroza sau scleroza, dezvoltarea căreia este stimulată de monochinele fagocitilor (interleuchina I).

Inflamaţia productivă cu formarea polipilor şi condiloamelor acuminate. Astfel de inflamaţie se observă pe mucoase, precum şi în zonele care se mărginesc cu epiteliul pavimentos. Pentru ea este caracteristică proliferarea epiteliului glandular concomitent cu celulele ţesutului conjunctiv subiacent, ceea ce duce la formarea unor papile mici multiple sau a unor formaţiuni mari, numite *polipi*. Astfel de proliferări polipoase se observă în inflamaţia trenantă a mucoasei nasului, stomacului, rectului, uterului, vaginului ş.a. În sectoarele de epiteliu pavimentos, localizate în apropierea celui prismatic (de ex., în regiunea anusului, organelor genitale), secreţiile membranelor mucoase, iritând permanent epiteliul pavimentos, duc la proliferarea atât a epiteliului, cât şi a stromei. Astfel apar formaţiuni papilare – *condiloamele acuminate*. Ele se observă în sifilis, gonoree şi alte boli, însoţite de inflamaţie cronică.

C a u z e l e inflamaţiei productive sunt variate. Ea poate fi cauzată de factori biologici (microbi, paraziţi animali), fizici (radiaţia) şi chimici (medicamente), poate apărea ca o manifestare a proceselor imunopatologice (inflamaţia imună).

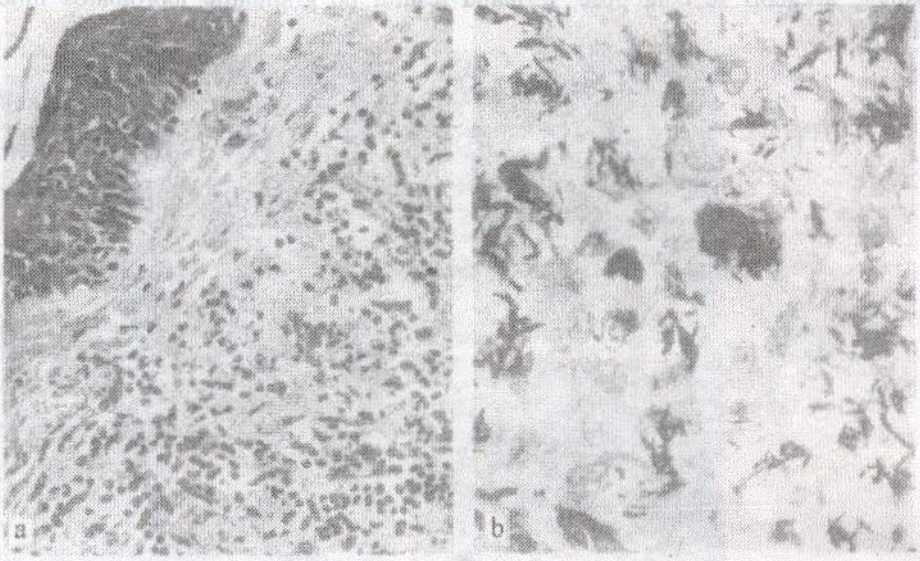
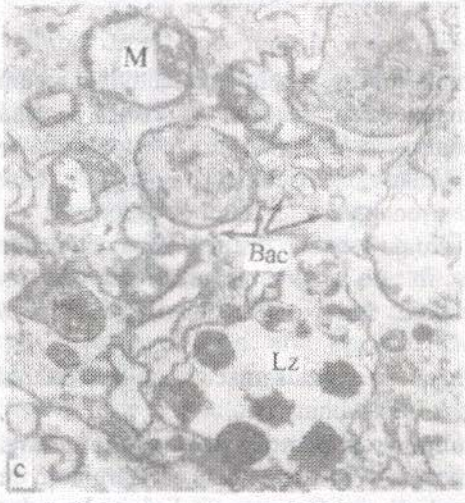


Fig. 74. Lepră.

a – leprom în forma lepromatoasă; b – un număr enorm de micobacterii în nodulul lepros; c – celulă leproasă Virchow. În celulă se conţin aglomerări de micobacterii (Bac), un număr mare de lizozomi (Lz); distrucţia mitocondriilor (M). Microfotoelectronogramă. X 25000 (după David).



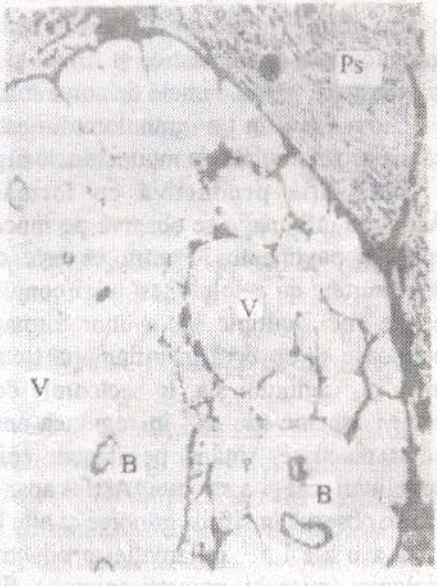


Fig. 75. Celulă Mikulicz în sclerom. În citoplasmă se văd vacuole enorme (V), care conţin bacili (B) Volkovici-Frisch. Ps – plasmocit (după David). X 7000.

E v o l u ţ i a inflamaţiei productive poate fi acută, dar în majoritatea cazurilor este cronică. *Evoluţia acută* a inflamaţiei productive este caracteristică pentru un şir de boli infecţioase (febră tifoidă, tifos exantematic, tularemie, reumatism acut, glomerulită acută), iar *evoluţia cronică* – pentru majoritatea proceselor productive interstiţiale în miocard, rinichi, ficat, muşchi, care sfârşesc cu scleroză.

C o n s e c i n ţ a inflamaţiei productive este diferită şi depinde de varietatea ei, caracterul evoluţiei şi particularităţile structural-funcţionale ale organului sau ţesutului, în care apare. Inflamaţia productivă cronică duce la dezvoltarea s c l e r o z e i focale sau difuze a organului, iar dacă se asociază deformarea (ratatinarea) organului şi restructurarea lui morfologică – ciroza. Astfel, nefrociroza este o consecinţă a glomerulo-nefritei cronice productive, ciroza ficatului – a hepatitei cronice, pneumociroza – a pneumoniei cronice etc.

I m p o r t a n ţ a inflamaţiei productive este foarte mare. Ea se observă în multe boli şi la o evoluţie trenantă poate genera scleroza şi ciroza organelor, şi, prin urmare, insuficienţa lor funcţională.

PROCESELE IMUNOPATOLOGICE

Se numesc *imunopatologice* procesele, dezvoltarea cărora este legată de dereglarea funcţiei ţesutului imunocompetent (limfoid). Procesele imunopatologice constituie baza i m u n o p a t o l o g i e i – compartimentul medicinei, care studiază toate procesele şi bolile, determinate de conflictul imun şi tulburarea homeostazei imunologice. Conform unei interpretări mai înguste imunopatologia este o *autoimunizare, autoalergie* sau *autoagresivitate.*

Studierea morfologică a proceselor imunopatologice este realizată de *imunomorfologie,* care pe lângă metode pur morfologice şi imunologice, foloseşte larg tehnica imunohistochimică. Cu ajutorul acestei metode se pot identifica în celule şi ţesuturi componentele reacţiei imune (antigenul, anticorpul, complementul) şi se poate stabili legătura acestei reacţii cu caracterul modificărilor morfologice, care se produc. Adeseori se folosesc diferite modificări ale tehnicii imunohistochimice prin combinarea anticorpilor sau a antigenilor cu marcheri radioactivi pentru microscopia electronică (feritină, mercur, iod), precum şi reacţii histochimice.

Morfologia proceselor imunopatologice include manifestările structurale ale tulburărilor imunogenezei (stimularea antigenică sau deficitul imunitar) şi a r e a c ţ i i l o r i m u n e l o c a l e, care au loc în organismul sensibilizat – reacţiile de hipersensibilitate.

MORFOLOGIA DEREGLĂRILOR IMUNOGENEZEI

Morfologia *dereglărilor imunogenezei* (homeostazei imunologice) se referă la timus şi la ţesutul limfoid periferic şi poate fi legată cu două tipuri de reacţii imune – umorală şi celulară.

MODIFICĂRILE TIMUSULUI, GENERATE DE DEREGLĂRILE IMUNOGENEZEI

Timusul este unul din *organele centrale ale sistemului imun,* fiind concomitent şi o *glandă cu secreţie internă,* din care cauză este considerat o verigă de legătură, un "comutator" între sistemul imun şi cel endocrin.

Funcţiile de bază ale timusului (limfopoietică, de imunoreglare şi endocrină) se efectuează în principal datorită secreţiei de către celulele lui epiteliale a hormonilor de natură polipeptidică – timozină, timopoietină, factorul timic seric ş.a. Influenţa timusului asupra proceselor de imunogeneză este mediată de asemenea de sistemul endocrin şi limfocitele –T reglatoare, efectoare, helperi, supresoare.

În cursul vieţii timusul suferă o involuţie de vârstă, caracterizată prin înlocuirea lui treptată cu ţesut celuloadipos. Dar în orice vârstă în ţesutul adipos al mediastinului anterior rămân insule de parenchim timic şi se păstrează parţial secreţia hormonilor timici şi producţia limfocitelor – T. Involuţia cu vârsta a timusului este una din cauzele scăderii activităţii imunităţii celulare, creşterii frecvenţei bolilor infecţioase, autoimune şi oncologice la persoanele de vârstă înaintată.

Patologia timusului este reprezentată de aplazie, hipo- şi displazie, involuţie accidentală, atrofie, timomegalie şi hiperplazie cu foliculi limfoizi. Cu patologia timusului este legată dezvoltarea unui şir de sindroame imunodeficitare, boli autoimune şi unele tulburări endocrine.

Aplazia, hipo- şi dispalzia timusului sunt anomalii înnăscute de dezvoltare a timusului, însoţite de deficienţa imunităţii celulare sau de deficienţa imună combinată (vezi *Sindroamele imunodeficitare*). Hormonii timici nu se elaborează sau producţia lor este minimă. În aplazie (agenezie) timusul lipseşte complet, în hipo- şi displazie (disgenezie) dimensiunile lui sunt micşorate, divizarea în substanţă corticală şi medulară este dereglată, numărul limfocitelor este redus considerabil.

Involuţia accidentală a timusului reprezintă micşorarea rapidă a masei şi volumului lui, în primul rând, sub influenţa glucocorticosteroizilor în diferite situaţii de stres, inclusiv în boli infecţioase, intoxicaţii, traumatisme. Producţia de hormoni timici scade progresiv, în schimb creşte migrarea limfocitelor–T, deşi majoritatea lor se distrug pe loc (apoptoza). Importanţa funcţională a involuţiei accidentale a timusului rămâne neclară, dar persistenţa ei (timusul "imobil") este însoţită de scăderea activităţii reacţiilor imune celulare şi umorale. Involuţia accidentală a timusului este reversibilă, însă în cazul evoluţiei nefavorabile duce la atrofia timusului.

Atrofia timusului prezintă o consecinţă nefavorabilă a involuţiei accidentale a timusului şi este cauza unor sindroame imunodeficitare dobândite (în boli infecţioase cronice, terapie imunodepresantă). Din cauza micşorării conţinutului de limfocite şi colapsului reţelei de celule epiteliale lobulii parenchimului timusului se micşorează în volum, corpusculii timici se calcifică, în spaţiile perivasculare proliferează ţesut adipos şi conjunctiv. Producţia de hormoni timici scade considerabil.

Timomegalia se caracterizează prin creşterea masei şi volumului parenchimului timic cu depăşirea normei de vârstă, structura lui normală rămânând neschimbată. Poate fi înnăscută (congenitală) sau dobândită. *Timomegalia înnăscută* se întâlneşte mai frecvent la copii, mai rar la adulţi, deseori asociindu-se cu vicii de dezvoltare ale sistemului nervos şi cardiovascular, disfuncţii înnăscute ale sistemului endocrin, în

primul rând, insuficienţa cronică a suprarenalelor şi glandelor sexuale. Timomegalia înnăscută, îndeosebi în boli infecţioase, este însoţită de hiperplazia generalizată a ţesutului limfoid. Producţia de hormoni timici este redusă, se constată dereglări în special ale imunităţii celulare, asemănătoare cu sindromul imunodeficitar congenital. *Timomegalia dobândită* se întâlneşte la adulţii de vârstă tânără în insuficienţa cronică a suprarenalelor. Este însoţită de tulburări imune similare cu cele din timomegalia congenitală.

C a u z e l e m o r ţ i i bolnavilor cu timomegalie pot fi boli infecţioase şi infecto-alergice. În legătură cu tulburările endocrine la acţiunea factorilor de stres (proceduri medicale, intervenţii chirurgicale) poate surveni moartea subită.

Până nu demult cazurile de timomegalie erau întrunite sub noţiunea de "s t a t u s t h y m i c o l y m p h a t i c u s", ca bază a căruia se considera hiperfuncţia înnăscută a timusului. Ulterior s-a constatat, că această noţiune este greşită, fiind scoasă din uzul medical. La ora actuală ea a căpătat un alt sens, reflectând disfuncţia imunoendocrină de diferită origine.

Hiperplazia timusului cu foliculi limfoizi este specifică pentru bolile autoimune. În spaţiile perivasculare intralobulare foarte dilatate ale parenchimului timusului se acumulează limfocite–B, plasmocite, apar foliculi limfoizi, neîntâlniţi în normă. Producţia de hormoni timici poate fi sporită sau redusă. Rolul hiperplaziei timusului cu foliculi limfoizi în patogeneza bolilor autoimune nu este clară. Se presupune, că afectarea timusului poate fi una din cauzele dezvoltării procesului autoimun, dar este posibilă lezarea lui secundară.

MODIFICĂRILE ŢESUTULUI LIMFOID PERIFERIC, PROVOCATE DE DEREGLĂRILE IMUNOGENEZEI

Cele mai caracteristice sunt modificările ţesutului limfoid periferic la stimularea antigenică şi în insuficienţa ereditară.

Modificările ţesutului limfoid periferic la *stimularea antigenică* (sensibilizarea) a organismului sunt univoce şi se exprimă prin *reacţie macrofagală, hiperplazia limfocitelor cu transformarea lor plasmocitară ulterioară.* Aceste modificări se completează cu creşterea permeabilităţii microvaselor, edemul interstiţiului şi acumularea în el a substanţelor proteino-polizaharidice (PAS – pozitive) [disproteinoza tisulară]. Gradul de transformare macrofagală–plasmocitară a ţesutului limfoid reflectă intensitatea imunogenezei şi, în primul rând, nivelul elaborării anticorpilor (imunoglobulinelor) de celulele plasmocitare.

Modificările în stimularea antigenică se manifestă mai clar în ganglionii limfatici (în primul rând în cei regionali faţă de locul de intrare a antigenului) şi în splină.

În g a n g l i o n i i l i m f a t i c i, măriţi în volum, hiperemiaţi şi edemaţiaţi, în stratul lor cortical, în centrii clari ai foliculilor şi în stratul medular apare un număr mare de plasmoblaşti şi plasmocite (fig.76, p.160), care înlocuiesc limfocitele. Se observă proliferarea şi descuamarea celulelor sinusurilor, formarea unui număr mare de macrofagi şi substanţe proteino-polizaharidice în stromă. S p l i n a este mărită, hiperemiată şi suculentă, pe secţiune se evidenţiază bine foliculi mari. Se constată hiperplazia şi plasmatizarea pulpei roşii, şi mai ales a foliculilor lienali, zona periferică

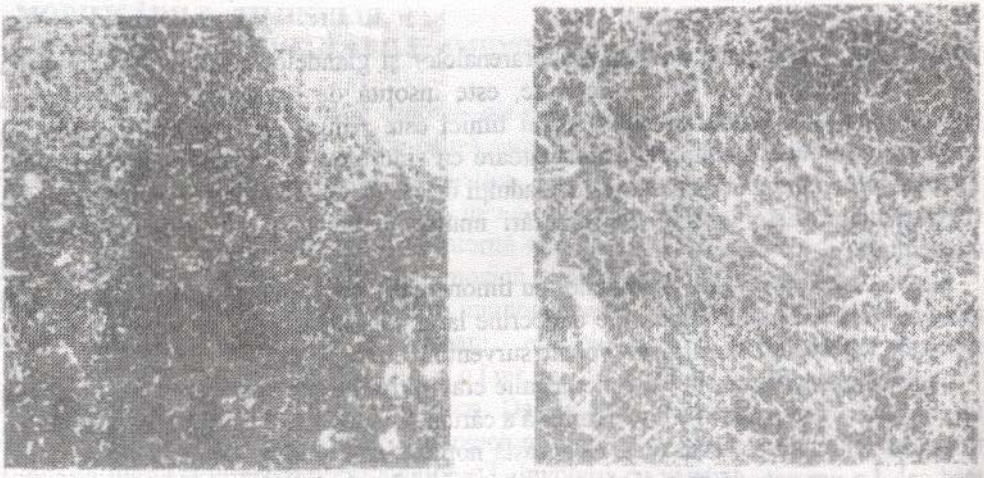


Fig. 76. Hiperplazia şi transformarea plasmocitară a ţesutului ganglionului limfatic în stimularea antigenică.

Fig. 77. Hiperplazia şi transformarea plasmocitară a foliculilor splinei în stimularea antigenică.

a cărora este constituită din plasmoblaşti şi plasmocite (fig.77). În pulpa roşie pe lângă plasmoblaşti sunt şi mulţi macrofagi.

Dacă stimularea antigenică induce reacţii imune predominant celulare, apoi în ganglionii limfatici şi splină proliferează, în special, limfocite sensibilizate şi nu plasmoblaşti şi plasmocite. Concomitent se lărgesc zonele T-dependente.

Aceleaşi modificări sub formă de hiperplazie celulară şi transformare macrofagal-plasmocitară, iar în unele cazuri şi metaplazie mieloidă se constată în măduva osoasă, tractele portale şi sinusoidele ficatului, în septurile alveolare, ţesutul perivascular şi peribronhial pulmonar, în interstiţiul rinichilor, pancreasului, intestinului, în straturile intermusculare, ţesutul adipos etc.

Insuficienţa ereditară a ţesutului limfoid periferic se caracterizează prin modificări ale splinei şi mai ales ale ganglionilor limfatici. În splină dimensiunile foliculilor sunt micşorate considerabil, centrele clare şi plasmocitele lipsesc. În ganglionii limfatici lipsesc foliculii şi stratul cortical (zonele B–dependente), este păstrat doar stratul paracortical (zona T-dependentă). Aceste modificări sunt caracteristice pentru sindroamele imunodeficitare ereditare, condiţionate de defectul imunităţii umorale (vezi *Sindroamele imunodeficitare*).

REACŢIILE DE HIPERSENSIBILITATE

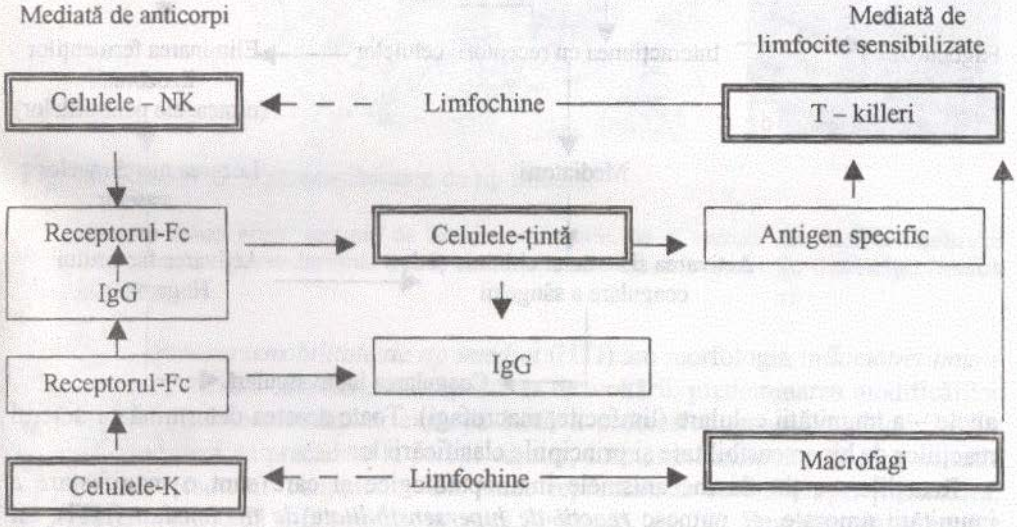
Reacţiile de hipersensibilitate sunt reacţiile imune (alergice) locale, care se produc în organismul sensibilizat.

Mecanismul dezvoltării. Se disting 5 mecanisme ce ţin de reacţiile de hipersensibilizare.

În *primul mecanism* sunt implicaţi anticorpii alergici sau reaginele (IgE), care se fixează pe suprafaţa celulelor (labrocitelor, bazofilelor). Eliminarea mediatorilor la unirea anticorpilor cu celula (antigenul) duce la dezvoltarea inflamaţiei acute – *reacţiilor anafilactice de tip imediat.*

Al doilea mecanism include acţiunea citotoxică şi citolitică asupra celulelor corespunzătoare a anticorpilor circulanţi şi (sau) a complementului – *reacţiile citotoxice.* Citoliza poate fi condiţionată de c o m p l e m e n t (citotoxicitatea, mediată de complement), care se activizează la combinarea anticorpilor cu antigenul, sau de a n t i c o r p i (citotoxicitate mediată de anticorpi), care pot fi legaţi cu celule – K şi celulele – NK (schema XIII).

S c h e m a X I I I. **Citoliza celulară condiţionată imunologic**



Din grupul de reacţii citotoxice fac parte *reacţiile de inactivare şi neutralizare*, la baza cărora stă acţiunea anticorpilor asupra moleculelor biologic active ale fermenţilor, hormonilor, factorilor de coagulare şi receptorilor celulelor, ceea ce duce la inactivarea lor fără lezarea celulelor şi ţesuturilor. Afecţiunile, în care receptorii devin ţintă pentru anticorpi (autoanticorpi), sunt separate într-un grup aparte de «boli anticorpice ale receptorilor». Din acest grup fac parte: diabetul zaharat insulinorezistent (de tip I), miastenia, tireotoxicoza, variante ale hiperparatireozei (vezi *Autoimunizarea şi bolile autoimune*).

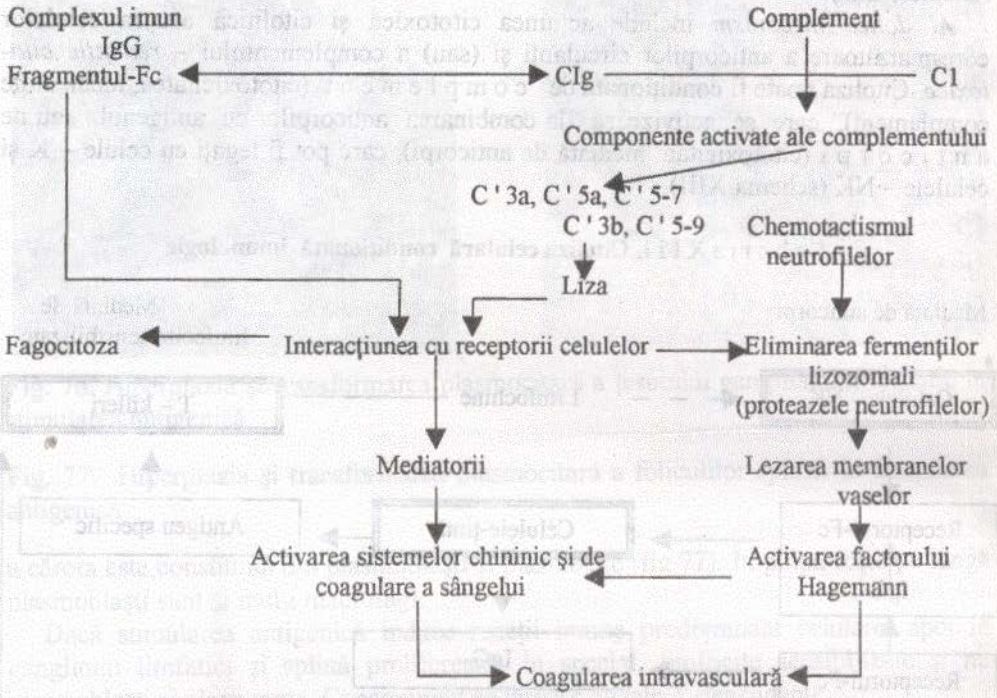
Al *treilea mecanism* este legat de acţiunea toxică asupra celulei şi ţesutului a complexelor imune circulante, ceea ce duce la activarea componentelor complementului şi dezvoltarea *reacţiilor complexelor imune* (reacţia imunocomplexă) (schema XIV).

Al *patrulea mecanism* este determinat de acţiunea asupra ţesuturilor a celulelor efectoare – limfocitelor-killer şi macrofagilor. Se dezvoltă citoliza, condiţionată de limfocite (vezi schema XIII şi fig.78, p.162).

Al *cincilea mecanism* – granulomatoza [vezi *Inflamaţia productivă* (proliferativă)].

Prin urmare, unele mecanisme imunologice sunt expresia imunităţii umorale (anticorpi, componentele complementului, complexele circulante antigen-anticorp),

Schema XIV. **Reacţia complexelor imune toxice**



altele – a imunităţii celulare (limfocite, macrofagi). Toate acestea determină caracterul reacţiilor de hipersensibilitate şi principiile clasificării lor.

Reacţiile, ce ţin de mecanismele imunopatologice şi care sunt o manifestare a imunităţii umorale, se numesc *reacţii de hipersensibilitate de tip imediat* (HTI), iar cele ce ţin de mecanismele imunopatologice şi sunt o manifestare a imunităţii celulare – *reacţii de hipersensibilitate de tip tardiv* (HTT), se mai evidenţiază *reacţiile imunităţii de transplantare (reacţia de rejecţie)*.

Caracteristica morfologică. Reacţiile de hipersensibilitate se exprimă morfologic

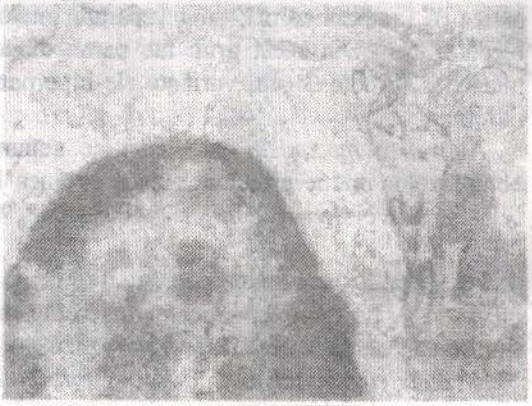


Fig. 78. Acţiunea citopatică a limfocitului–T (killer) asupra celulei-ţintă. X 10000.

prin *inflamaţia imună* (A.I.Strukov, 1981). Se numeşte imună din cauza, că mecanismul declanşator al acestei inflamaţii este reacţia imună. Inflamaţia imună poate fi acută şi cronică.

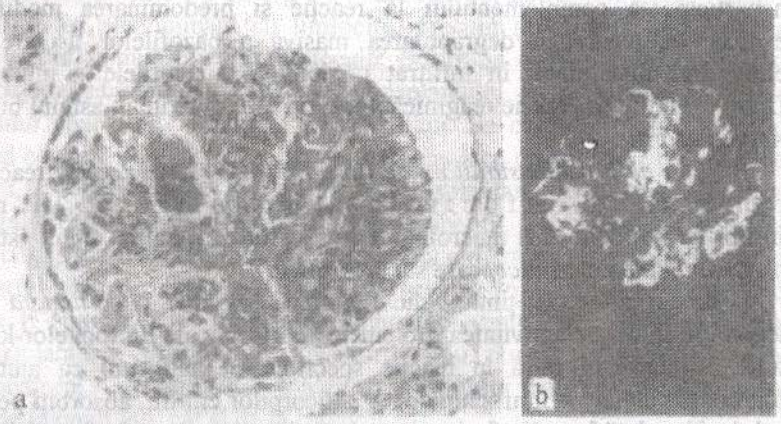


Fig. 79. Reacţia de hipersensibilitate de tip imediat.

a – inflamaţie imună acută: sectoare de intumescenţă fibrinoidă şi necroză fibrinoidă a capilarelor glomerulului renal în glomerulonefrita lupică; b – în sectoarele fibrinoidului are loc fixarea IgG (analiză imunoluminescentă).

Reacţia de hipersensibilitate de tip imediat (HTI) are morfologia *inflamaţiei imune acute* pentru care este caracteristică rapiditatea dezvoltării, predominarea modificărilor alterative şi vasculo-exsudative, evoluţia lentă a proceselor reparative. Modificările alterative se referă cu precădere la pereţii vaselor, substanţa fundamentală şi structurile fibrilare ale ţesutului conjunctiv. Ele sunt reprezentate de infiltraţie plasmatică, intumescenţă mucoidă şi fibrinoidă, necroză fibrinoidă (fig.79). Reacţiile plasmoragice şi vasculo-exsudative foarte pronunţate induc apariţia în focarul inflamaţiei imune a proteinelor macrodisperse, fibrinei, neutrofilelor, care "digeră" complexele imune, şi a eritrocitelor. Din aceste considerente cel mai caracteristic pentru HTI devine *exsudatul fibrinos sau fibrino-hemoragic*. Reacţiile proliferativ-reparative în HTI se dezvoltă mai târziu şi sunt mai puţin expresive. Ele se manifestă prin proliferarea celulelor endoteliului şi periteliului (adventiţiei) vaselor şi coincid în timp cu apariţia elementelor mononuclear-histiocitare, ceea ce reflectă eliminarea complexelor imune şi începutul proceselor reparative. Aprecierea modificărilor morfologice în HTI, apartenenţa lor la reacţia imună necesită confirmare cu ajutorul metodei imunohistochimice (vezi fig.79).

Dinamica modificărilor morfologice în HTI este reprezentată cel mai bine în *fenomenul Arthus*, care apare la animalele experimentale la introducerea locală a dozei declanşatoare de antigen. În patologia omului HTI constituie esenţa multor infecţii bacteriene, boli şi procese alergice. Manifestările de HTI cu predominarea alterării, sunt constante în tuberculoză, sifilis, stau la baza modificărilor vasculare în reumatism, lupus eritematos diseminat, glomerulonefrită, periarteriită nodoasă etc. Manifestările vasculo-exsudative ale HTI sunt pronunţate în pneumonia crupoasă.

Cu reacţiile de HTI se aseamănă aşa-numitele *reacţii reaginice,* adică reacţiile, în care participă anticorpii alergici sau reaginele (IgE), fixate pe celule. Ele se deosebesc prin alterarea superficială a celulelor şi ţesuturilor, ceea ce se explică prin neparticiparea complementului la reacţie şi predominarea modificărilor vasculo-exsudative, legate cu degranularea masivă a bazofilelor tisulare (labrocitelor) şi eliminarea histaminei; în infiltrat predomină eozinofilele – inhibitorii bazofilelor. Drept exemplu de reacţie reaginică pot servi modificările în astmul bronşic atopic (vezi *Astmul bronşic*).

Reacţia de hipersensibilitate de tip tardiv (HTT). În această reacţie participă două feluri de celule – limfocitele sensibilizate şi macrofagii. Infiltraţia limfocitară şi macrofagică în focarul conflictului imun este o manifestare a *inflamaţiei imune cronice,* care stă la baza HTT.

Distrugerea celulei-ţintă, adică *citoliza celulară condiţionată imunologic,* este legată de obicei de activitatea proteinelor-perforine ale limfocitelor-killer (vezi schema XIII). Macrofagii intră în reacţie specifică cu antigenul cu ajutorul mediatorilor imunităţii celulare – limfochinelor şi anticorpilor citofili, absorbiţi pe suprafaţa acestor celule. Totodată între limfocite şi macrofagi apar contacte în formă de punţi citoplasmatice, care, probabil, servesc la schimbul de informaţie între celule despre antigen. Citoliza celulară condiţionată imunologic poate fi realizată cu participarea anticorpilor celulari, adică cu celulele –NK şi –K (vezi schema XIII).

Drept dovadă a participării limfocitelor–T în HTT este posibilitatea transmiterii HTT cu ajutorul limfocitelor sensibilizate.

Inflamaţia sub formă de infiltraţie limfohistiocitară şi macrofagală a ţesutului în combinare cu procesele vasculo-plasmoragice şi distrofico-parenchimatoase poate fi considerată imună, deci o reflectare a HTT, doar în cazul prezenţei dovezilor legăturii celulelor infiltratului cu limfocitele sensibilizate. Aceste dovezi pot fi găsite la examenul histochimic şi electronomicroscopic (vezi fig.78).

Manifestări clinico-morfologice ale HTT sunt reacţia de tip tuberculinic în piele ca răspuns la introducerea antigenului, dermatita de contact (alergia de contact), bolile autoimune, imunitatea în multe infecţii virotice şi în unele bacteriene (hepatita virotică, tuberculoza, bruceloza). Manifestarea morfologică a HTT este granulomatoza [vezi *Inflamaţia proliferativă (productivă)*].

Pentru identificarea clinică şi experimentală a HTT s-au elaborat un şir de criterii şi teste. În vivo HTT se determină cu ajutorul probei intradermice cu antigen, prin transmiterea pasivă a HTT de la un animal la altul cu celulele organelor limfoide. Pentru identificarea HTT in vitro se folosesc: reacţia de blasttransformare a limfocitelor sub acţiunea antigenului sau a excitantului antigenic nespecific, fenomenul acţiunii citopatice a limfocitelor asupra fibroblaştilor normali în cultură de ţesut în prezenţa antigenului, reacţia de suprimare a macrofagilor sub acţiunea antigenului şi reacţia de absorbţie pe limfocite a autoeritrocitelor, încărcate cu antigen.

Reacţiile de HTI şi HTT deseori se asociază sau se înlocuiesc una pe alta, reflectând dinamica procesului imunopatologic.

Manifestările *imunităţii de transplantare* sunt reprezentate de reacţia organismului recipientului la transplantul genetic heterogen al donatorului, deci de *reacţia de respingere a transplantului.* Antigenii transplantului induc elaborarea anticorpilor specifici, care circulă în sânge, şi producerea limfocitelor sensibilizate, care efectuează

invazia celulară a transplantului. Rolul principal în reacția de respingere îl joacă limfocitele sensibilizate, de aceea manifestările imunității de transplantare sunt asemănătoare cu HTT.

Manifestările morfologice ale reacției de respingere se reduc la infiltrația transplantului predominant cu limfocite, precum și cu histiocite în cazul invaziei acestor celule și multiplicării lor locale. Infiltrația celulară este însoțită de dereglări ale circulației sanguine și de edemul transplantului. În cele din urmă printre celulele infiltratului apar mulți neutrofili și macrofagi. Se consideră, că limfocitele imune, distrugând celulele transplantului, se pot supraîncărca cu antigenii lui, de aceea anticorpii umorali, îndreptați contra antigenilor de transplantare, nu numai se unesc cu celulele transplantului, dar și lezează limfocitele. Fermenții, eliberați din limfocitele activate, distrug celulele transplantului, ceea ce duce la eliberarea unor noi antigeni de transplantare. Astfel se realizează *distrucția progresivă a transplantului*. Reacția de respingere poate fi suprimată cu preparate imunodepresante, ceea ce face posibil folosirea la transplantarea organelor și țesuturilor nu numai a izotransplantului (recipientul și donatorul – gemeni), dar și a alotransplantului (recipientul și donatorul heterogeni) atât de la omul viu, cât și de la cadavru.

AUTOIMUNIZAREA ȘI BOLILE AUTOIMUNE

Autoimunizarea (autoalergie, autoagresie) este starea caracterizată prin apariția reacției sistemului imun la antigenii normali ai țesuturilor proprii.

Autoimunizarea este strâns legată de noțiunea de *toleranță imunologică* (de la lat. *tolerare* – a tolera, a suporta). Ea se caracterizează prin starea de areactivitate ("toleranță") a țesutului limfoid față de antigenii, capabili să provoace un răspuns imun. În perioada de maturizare a țesutului limfoid apare toleranța imunologică față de antigenii tuturor organelor și țesuturilor, afară de țesuturile ochiului, glandei tiroide, testiculelor, suprarenalelor, creierului și nervilor. Se consideră, că antigenii acestor organe și țesuturi sunt separate de țesutul limfoid prin bariere fiziologice, ceea ce explică absența toleranței sistemului imunocompetent față de ele. Sistemul imun începe să recunoască antigenii tisulari "proprii" și "străini" la copilul nou-născut peste câteva săptămâni după naștere. Sinteza autoanticorpilor în cantități mici are loc permanent pe tot parcursul vieții și autoanticorpii, după cum se presupune, participă la reglarea diferitelor funcții ale organismului. Acțiunea lor este controlată de limfocitele-T supresoare și de anticorpii antiidiotipici, ceea ce nu permite dezvoltarea procesului autoimun.

Dintre factorii etiologici ai autoimunizării rolul principal revine *infecției virotice cronice, radiației și tulburărilor genetice*. Etiologia este strâns legată cu patogenia. În patogenia bolilor autoimune se disting factori predispozanți, inițiatori și favorizanți. Factori *predispozanți* sunt anumite gene ale sistemului HLA, care determină particularitățile individuale cantitative și calitative ale răspunsului imun; fondul hormonal, legat în primul rând cu sexul (la femei bolile autoimune se întâlnesc de 6-9 ori mai frecvent, decât la bărbați) și particularitățile condiționate genetic ale celulelor organelor – țintă ale procesului autoimun. Asocierea nefavorabilă a acestor factori determină 50 % din riscul dezvoltării bolii. Factori inițiatori pot fi infecțiile virotice și bacteriene, acțiunile fizice, chimice atât asupra organelor

sistemului imun, cât şi asupra organelor-ţintă. Factori *favorizanţi* ai autoimunizării sunt disfuncţia sistemului imun – reducerea activităţii supresoare a limfocitelor-T şi a anticorpilor antiidiotipici.

Boli autoimune sunt bolile, la baza cărora stă autoimunizarea, deci agresia autoanticorpilor, complexelor imune circulante, care conţin autoantigeni, şi a celulelor imune efectoare (limfocitelor-killer), faţă de antigenii propriilor ţesuturi ale organismului. De aceea bolile autoimune se numesc şi *autoagresive*.

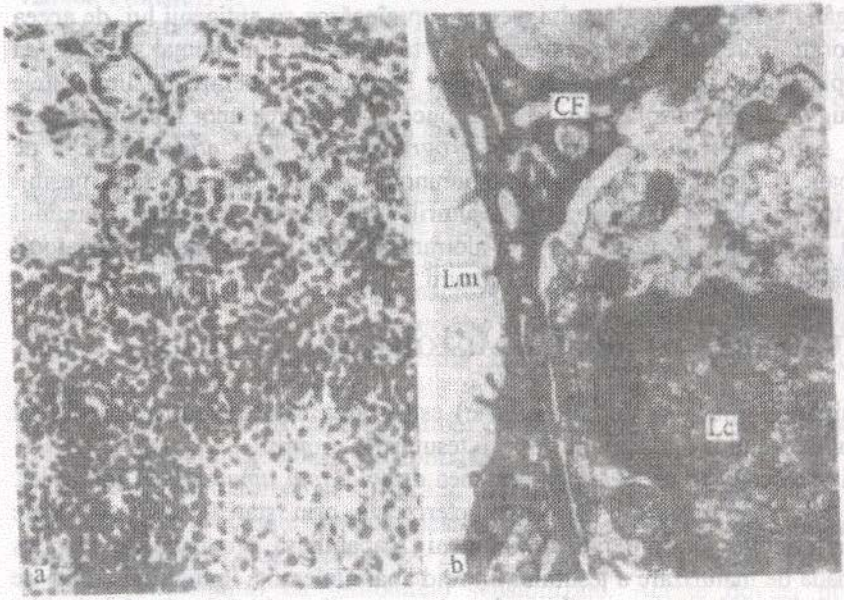


Fig. 80. Tiroidită limfomatoasă (guşa Hashimoto):

a – infiltrarea ţesutului glandei tiroide cu limfocite, distrugerea elementelor parenchimatoase (imagine microscopică) b – migrarea limfocituilui (Lc) printre celulele foliculului (CF); multiple contacte şi intercalări ale prelungirilor citoplasmatice ale limfocitului şi ale celulelor foliculare. Lm – lumenul foliculului. Microfotoelectronogramă.X 10000 (după Irvin şi Moore).

După mecanismul autoimunizării se disting două grupuri de boli autoimune. Primul grup îl alcătuiesc bolile autoimune organospecifice, care se dezvoltă în legătură cu alterarea barierelor fiziologice ale organelor izolate imunologic, ceea ce permite sistemului imun să reacţioneze la antigenii lor nemodificaţi prin elaborarea de autoanticorpi şi limfocite sensibilizate. În organe în acest caz se dezvoltă modificări morfologice, caracteristice cu precădere pentru HTT – ţesutul organelor se infiltrează cu limfocite, elementele parenchimatoase se distrug şi, în cele din urmă, se dezvoltă scleroza. Din acest grup fac parte tiroidita (guşa) Hashimoto (fig.80), encefalomielita, polinevrita, scleroza diseminată, boala Addison idiopatică, aspermatogenia, oftalmia simpatică.

Grupul al doilea îl constituie bolile organonespecifice autoimune ce au la bază dereglarea controlului homeostazei imunologice de către sistemul limfoid. Autoimunizarea se dezvoltă faţă de antigenii multor organe şi

țesuturi, care nu posedă specificitate organică și nu sunt capabile să provoace elaborarea de anticorpi la administrare parenterală. În organe și țesuturi se produc modificări morfologice, caracteristice pentru reacțiile de hipersensibilitate de tip tardiv, și mai ales de tip imediat. Din acest grup de boli autoimune fac parte lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, sclerodermia sistemică, dermatomiozita (grupul de boli reumatice), purpura trombotică trombocitopenică secundară (boala Moschowitz).

Există boli autoimune *de tip intermediar*, asemănătoare cu bolile autoimune de primul sau al doilea tip. Acestea sunt miastenia gravis, diabetul zaharat de tip I, tireotoxicoza, sindroamele Sjóegren și Goodpasture ș.a.

Afară de boli autoimune deosebim și b o l i c u d e r e g l ă r i a u t o i m u n e. Apariția autoantigenilor în aceste boli este legată cu modificarea proprietăților antigenice ale țesuturilor și organelor – denaturarea proteinelor tisulare (în arsuri, iradiere, traumatisme, inflamație cronică, infecții virotice); formarea autoantigenului este posibilă sub acțiunea antigenului bacterian, în deosebi a aceluia, care reacționează încrucișat (de exemplu, în glomerulonefrită, reumatism). La formarea autoantigenului se atribuie o importanță deosebită mecanismului haptenic, rolul de haptene poate fi exercitat de produsele metabolismului corpului, microorganisme, toxine și preparate medicamentoase. Autoimunizarea în aceste condiții determină nu *apariția bolii*, ci *progresarea modificărilor locale* (organice) caracteristice pentru ea, care reflectă morfologia reacțiilor de hipersensibilitate de tip tardiv sau imediat. Din acest grup de boli fac parte glomerulonefrita, hepatita, gastrita și enterita cronică, ciroza hepatică, boala arșilor, anemiile alergice, trombocitopenia, agranulocitoza, alergia medicamentoasă.

SINDROAMELE IMUNODEFICITARE

Sindroamele imunodeficitare sunt o manifestare extremă a insuficienței sistemului imun. Ele pot fi p r i m a r e, condiționate de subdezvoltarea (hipoplazia, aplazia) sistemului imun – *sindroame imunodeficitare ereditare și înnăscute*, sau s e c u n d a r e (d o b â n d i t e), care apar în legătură cu boala sau cu tratamentul efectuat.

Sindroamele imunodeficitare primare

Sindroamele imunodeficitare primare pot fi exprimare a insuficienței: 1) imunității celulare și umorale; 2) imunității celulare; 3) imunității umorale.

Sindroamele insuficienței imunității celulare și umorale se numesc *combinate*. Ele se întâlnesc la copii și nou-născuți, se transmit după tipul autozomal-dominant (agammaglobulinemia de tip elvețian sau sindromul Glanzmann–Riniker; ataxia-teleangiectazia Louis-Bar). În aceste sindroame se constată hipoplazia timusului și a țesutului limfoid periferic (tab. 4, p.168), ceea ce determină defectul imunității celulare și umorale. Insuficiența imunității face ca la acești copii să crească frecvența bolilor infecțioase cu evoluție recidivantă și complicații grave (pneumonie, meningită, sepsis), se observă întârziere în dezvoltarea fizică. În sindroamele imunodeficitare combinate apar des vicii de dezvoltare și tumori mezenchimale maligne (ataxiateleangiectazia Louis-Bar).

Sindroamele insuficienței imunității celulare în unele cazuri se transmit autozomal-dominant (imunodeficit cu acondroplazie sau sindromul McKusick), în altele sunt înnăscute (agenezia sau hipoplazia timusului sau sindromul Di George). Afară de agenezia și hipoplazia timusului și a zonelor T-dependente ale țesutului limfoid periferic, ce induc deficitul imunității celulare, pentru aceste sindroame sunt caracteristice vicii multiple de dezvoltare (vezi tab. 4). Copiii mor de vicii de dezvoltare sau de complicații ale bolilor infecțioase.

Sindroamele insuficienței imunității umorale au origine ereditară. A fost stabilită legătura lor cu cromozomul–X (vezi tab. 4). Suferă copiii de până la cinci ani. Pentru unele sindroame (agamaglobulinemia, legată de cromozomul–X, sau sindromul Bruton) este caracteristică pierderea capacității de sinteză a tuturor imunoglobulinelor,

Tabelul 4. **Sindroamele imunodeficitare primare**

Denumirea sindromului	Modul de transmitere ereditară	Manifestările clinico-morfologice	Tulburările imune
Sindroamele imunodeficitare combinate			
Combinat Glanzmann și Riniker sau agammaglobulinemia de tip elvețian	Autozomal-recesiv	Hipoplazia timusului și a țesutului limfoid periferic, limfopenia, boli infecțioase frecvente	Deficiența totală a imunității celulare și umorale, pierderea capacității de sinteză a imunoglobulinelor
Ataxia-teleangiectazia Louis-Bar	Același	Hipoplazia timusului și a țesutului limfoid periferic, limfopenia, atrofia cortexului cerebelului (ataxia), teleangiectazia conjunctivei bulbare, tumori mezenchimale maligne, pneumonie recidivantă	Deficiența imunității celulare, insuficiența imunoglobulinelor, deficit frecvent de IgA
Combinat cu prezența limfocitelor-B și a imunoglobulinelor (sindromul Nezeloff)	Același	Hipoplazia timusului și a țesutului limfoid periferic, limfopenie, sepsis	Conținutul imunoglobulinelor este normal; este posibilă disgammaglobulinemia. Deficit al imunității celulare

Continuare

Sindroame de insuficienţă a imunităţii celulare

Agenezia sau hipoplazia timusului (sindromul Di George)	Nu este cunoscut	Absenţa timusului şi a glandelor paratiroide (tetanie), absenţa limfocitelor-T	Conţinutul normal de imunoglobuline. Deficit al imunităţii celulare

Sinroame de insuficienţă a imunităţii umorale

Agammaglobulinemia legată cu cromozomul X (sindromul Bruton)	Cuplat cu cromozomul X	Timusul este păstrat. Absenţa zonelor B-dependente şi a celulelor din seria plasmocitară în ganglionii limfatici şi splină, boli infecţioase frecvente	Deficit al imunităţii umorale, pierderea capacităţii de sinteză a imunoglobulinelor
Deficienţa selectivă a IgA (sindromul West)	Acelaşi	Structura ţesutului limfoid este păstrată. Manifestări alergice. Infecţii periculoase a căilor respiratorii şi tractului gastrointestinal în combinaţie cu boli autoimune, sindrom de malabsorbţie, uneori cu tumori	Pierderea capacităţii de sinteză a IgA

ceea ce este confirmat morfologic de absenţa zonelor B–dependente şi a celulelor de tip plasmocitar în ţesutul limfoid periferic, în primul rând în ganglionii limfatici şi splină. Altor sindroame le este caracteristic deficitul uneia din imunoglobuline (de exemplu, deficitul selectiv al IgA sau sindromul West), structura ţesutului limfoid rămânând intactă. Dar în toate sindroamele insuficienţei imunităţii umorale se dezvoltă infecţii bacteriene grave cu predominanţa proceselor purulente-distructive în bronhii şi plămâni, tractul gastrointestinal, piele, SNC, care adeseori se termină cu sepsis.

Pe lângă sindroamele imunodeficitare sunt cunoscute şi *sindroamele insuficienţei sistemului fagocitelor monocitare şi a neutrofilelor*, printre care *bolile şi sindroamele ereditare* – boala granulomatoasă cronică, sindromul Chediak – Higashi şi Job etc.

Sindroamele imunodeficitare secundare

Sindroamele imunodeficitare secundare (dobândite), spre deosebire de cele primare, apar în legătură cu o boală sau cu un anumit fel de tratament.

Dintre bolile, care duc la dezvoltarea insuficienței sistemului imun, cea mai mare importanță o are *sindromul imunodeficitar achiziționat* sau SIDA, care se răspândește impetuos în multe țări ale lumii – boală de sine stătătoare, provocată de un anumit virus (vezi *Infecțiile virotice*). Sindroamele imunodeficitare secundare sunt induse și de alte infecții, leucoze, limfoame maligne (limfogranulomatoza, limfosarcomul, reticulosarcomul), timom, sarcoidoză. În aceste boli apare insuficiența imunității umorale și celulare în urma defectului populației de limfocite–B și –T, posibil și a precursorilor lor.

Dintre varietățile de tratament, care duc la insuficiența secundară a sistemului imun, prezintă importanță radioterapia, folosirea corticosteroizilor și a imunodepresantelor, serului antilimfocitar, timectomia, drenajul canalului toracic ș.a.

Insuficiența sistemului imun, dezvoltată în legătură cu tratamentul unei boli oarecare, se consideră drept *patologie a terapiei (iatrogenie)*.

În sindroamele imunodeficitare secundare, ca și în cele primare, se observă frecvent infecții purulente, acutizarea procesului tuberculos, sepsis.

REGENERAREA

DATE GENERALE

Regenerarea (de la lat. *regeneratio* – reînnoire) prezintă restabilirea (refacerea) elementelor structurale ale țesutului în locul celor distruse. Sub aspect biologic regenerarea este un proces adaptativ, elaborat în cursul evoluției, propriu materiei vii. Fiecare activitate funcțională necesită pierderi de substrat material și restabilirea lui. Prin urmare, la regenerare are loc *autoreproducerea materiei vii*, această autoreproducere reflectând principiul *autoreglării și automatizării funcțiilor vitale* (I.V.Davâdovski, 1969).

Restabilirea regenerativă a structurii se poate produce la diferite niveluri – molecular, subcelular, celular, tisular și organic; la toate nivelurile se urmărește refacerea structurii capabile să îndeplinească o funcție specializată. Regenerarea prevede *restabilirea atât a structurii, cât și a funcției*. Importanța procesului regenerator constă în asigurarea materială a homeostazei.

Restabilirea structurii și funcției se poate face cu ajutorul proceselor hiperplastice și intracelulare. În baza acestui fapt se disting formele celulară și intracelulară de regenerare (Sarkisov D.S., 1977). Pentru *forma celulară* de regenerare este caracteristică multiplicarea celulelor pe cale mitotică și amitotică, pentru forma intracelulară, care poate fi organitică și intraorganitică – creșterea numărului (hiperplazia) și a dimensiunilor (hipertrofia) ultrastructurilor (nucleului, nucleolilor, mitocondriilor, ribozomilor, complexului lamelar etc.) și a componentelor lor (v.fig.5, 11,15). *Forma intracelulară* de regenerare este u n i v e r s a l ă, deoarece este proprie tuturor organelor și țesuturilor. Specializarea funcțională a organelor și țesuturilor în

filo- şi ontogeneză "a selectat" pentru unele din ele forma celulară de regenerare, pentru altele – cea intracelulară, iar pentru cea de a treia grupă ambele forme în aceeaşi măsură (tab. 5). Predominarea unei sau altei forme de regenerare în anumite organe şi ţesuturi este determinată de destinaţia lor funcţională, specializarea structural-funcţională.

Necesitatea păstrării integrităţii tegumentelor corpului explică, de ex., predominarea formei celulare de regenerare a epiteliului atât al pielii, cât şi a mucoaselor. Funcţia specializată a celulei piramidale a creierului, precum şi a celulei musculare a inimii, exclude posibilitatea divizării acestor celule şi permite a înţelege necesitatea selecţiei în filo- şi ontogeneză a regenerării intracelulare ca unica formă de restabilire a acestui substrat.

Tabelul 5. **Formele de regenerare în organele şi ţesuturile mamiferelor (după Sarkisov D.S., 1988)**

Regenerarea celulară	Regenerarea celulară şi intracelulră	Regenerarea intracelulară	
Oasele Epidermul Mucoasa tractului Gastrointestinal, căilor respiratorii şi urinare Ţesutul conjunctiv lax Endoteliul Sistemul hematopoietic Ţesutul limfoid Mezoteliul	Ficatul Rinichii Pancreasul Glandele endocrine Plămânii Muşchii netezi Sistemul nervos vegetativ	Predominant miocardul Muşchii scheletali	Exclusiv celulele ganglionare ale SNC

Aceste date contestă concepţiile, care au existat până nu demult, despre pierderea capacităţii de regenerare de către unele organe şi ţesuturi ale mamiferelor, despre ţesuturi umane care regenerează "rău" şi "bine", despre "legea dependenţei inverse" între gradul de diferenţiere a ţesuturilor şi capacitatea lor de regenerare. La ora actuală este stabilit, că în cursul evoluţiei capacitatea de regenerare în unele ţesuturi şi organe n-a dispărut, ci a căpătat forme (celulară şi intracelulară) corespunzătoare specificităţii lor structurale şi funcţionale (Sarkisov D.S., 1977). Aşadar, toate ţesuturile şi organele posedă capacitatea de regenerare, diferă doar formele ei în dependenţă de specializarea structural-funcţională a ţesutului sau organului.

Morfogeneza procesului regenerator este constituită din două faze – de proliferare şi diferenţiere, delimitate deosebit de bine în forma celulară de regenerare. În faza de proliferare se multiplică celulele tinere nediferenţiate, numite cambiale (de la lat. *cambium* – schimb), *celule-stem* sau *celule-predecesoare*.

Pentru fiecare ţesut sunt caracteristice celule cambiale proprii, care se deosebesc prin gradul de activitate proliferativă şi specializare; o singură celulă-stem poate fi

predecesorul mai multor tipuri de celule (de ex., celula-stem a sistemului hematopoietic, ţesutului limfoid, unii reprezentanţi celulari ai ţesutului conjunctiv).

În faza de diferenţiere celulele tinere se maturizează, are loc specializarea lor structural-funcţională. Aceeaşi înlocuire a hiperplaziei ultrastructurilor cu diferenţierea (maturizarea) lor stă la baza mecanismului regenerării intracelulare.

Reglarea procesului regenerator. Printre mecanismele de reglare a regenerării se disting cele umorale, imunologice, nervoase, funcţionale.

Mecanismele umorale se realizează atât în celulele organelor şi ţesuturilor alterate (reglatorii intratisulari şi intracelulari), cât şi în afara limitelor lor (hormoni, poietine, mediatori, factori de creştere etc.). Reglatori umorali sunt *keilonele* (de la gr. *chalaino* – a slăbi), substanţe capabile să inhibe diviziunea celulelor şi sinteza de ADN, ce posedă specificitate tisulară. *Mecanismele imunologice* de reglare sunt legate cu "informaţia regenerativă", transmisă de limfocite. În legătură cu aceasta trebuie de menţionat, că mecanismele homeostazei imunologice determină şi homeostazia structurală. *Mecanismele nervoase* ale proceselor regeneratoare sunt legate, în primul rând, cu funcţia trofică a sistemului nervos, iar *mecanismele funcţionale* – cu "cerinţele" organului, ţesutului, apreciate ca stimul pentru regenerare.

Dezvoltarea procesului regenerator depinde în mare măsură de un şir de condiţii sau factori generali şi locali. Factori generali sunt vârsta, constituţia, caracterul nutriţiei, starea metabolismului şi a hematopoiezei, locali – starea inervaţiei, circulaţiei sanguine şi limfatice în ţesut, activitatea proliferativă a celulelor lor, caracterul procesului patologic.

Clasificarea. Se cunosc trei varietăţi de regenerare: fiziologică, reparatoare şi patologică.

Regenerarea fiziologică se efectuează în decursul întregii vieţi şi se caracterizează prin reînnoirea permanentă a celulelor, structurilor fibrilare, substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv. Nu există structuri, care nu ar fi supuse regenerării fiziologice. Acolo unde predomină forma celulară de regenerare, are loc reînnoirea celulelor. Astfel se produce schimbul permanent al epiteliului tegumentar al pielii şi mucoaselor, epiteliului secretor al glandelor exocrine, celulelor care acoperă membranele seroase şi sinoviale, elementelor celulare ale ţesutului conjunctiv, eritrocitelor, leucocitelor şi trombocitelor sângelui etc. În ţesuturile şi organele în care forma celulară de regenerare este sistată, de ex., în inimă, creier, are loc reînnoirea structurilor intracelulare. Pe lângă reînnoirea celulelor şi structurilor subcelulare se produce permanent *regenerarea biochimică*, cu alte cuvinte, reînnoirea structurii moleculare a tuturor componentelor corpului.

Regenerarea reparatoare sau *de restabilire* se observă în diferite procese patologice, care duc la alterarea celulelor şi ţesuturilor. Mecanismele regenerării reparatoare şi fiziologice sunt unice, regenerarea reparatoare fiind, de fapt, regenerarea fiziologică intensă. Întrucât regenerarea reparatoare este indusă de procese patologice, ea are trăsături morfologice calitativ deosebite de cea fiziologică. Regenerarea reparatoare poate fi completă şi incompletă.

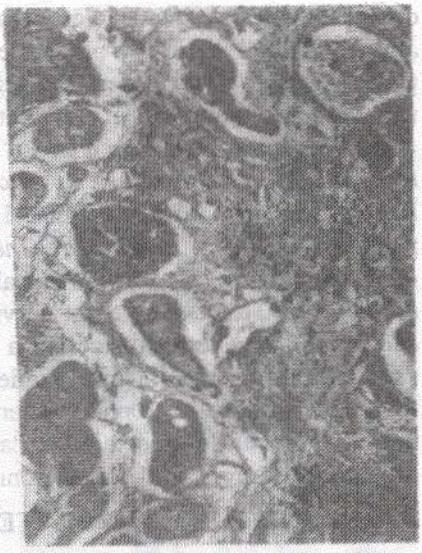


Fig. 81. Hipertrofie regenerativă a miocardului. La periferia cicatricei se află fibre musculare hipertrofiate.

Regenerarea completă sau *restituţia* se caracterizează prin substituirea defectului cu ţesut identic celui distrus. Ea se dezvoltă cu precădere în ţesuturile, în care predomină *regenerarea celulară.* Astfel, în ţesutul conjunctiv, oase, piele şi membranele mucoase chiar şi nişte defecte mari ale organului pot fi înlocuite prin divizarea celulelor cu ţesut identic celui distrus. În *regenerarea incompletă* sau *substituţie* defectul se înlocuieşte cu ţesut conjunctiv, cicatrice. Substituţia este caracteristică pentru organele şi ţesuturile, unde predomină forma intracelulară de regenerare, sau unde ea se asociază cu regenerarea celulară. Deoarece în regenerare are loc restabilirea structurii, capabile să îndeplinească o funcţie specializată, rolul regenerării incomplete constă nu în înlocuirea defectului cu cicatrice, dar în hiperplazia compensatorie a elementelor ţesutului specializat restant, masa căruia se măreşte, deci se produce *hipertrofia ţesutului.*

În regenerarea incompletă, adică vindecarea ţesutului prin cicatrizare, apare hipertrofia ca manifestare a procesului regenerator, de aceea ea se numeşte regenerativă, reflectând astfel sensul biologic al regenerării reparatoare. Hipertrofia regenerativă se poate efectua prin două căi – cu ajutorul hiperplaziei celulelor sau hiperplaziei şi hipertrofiei ultrastructurilor celulare, adică hipertrofiei celulelor.

Restabilirea masei iniţiale a organului şi a funcţiei lui, mai ales prin *hiperplazia celulelor,* are loc în hiperplazia regenerativă a ficatului, rinichilor, pancreasului, suprarenalelor, plămânilor, splinei ş.a. Hipertrofia regenerativă prin *hiperplazia ultrastructurilor celulare* este caracteristică pentru miocard, creier, adică pentru organele, în care predomină forma intracelulară de regenerare. În miocard, de ex., la periferia cicatricei, care a substituit infarctul, dimensiunile fibrelor musculare se măresc considerabil, adică ele se hipertrofiază în legătură cu hiperplazia elementelor lor subcelulare (fig.81). Ambele căi de hipertrofie regenerativă nu se exclud una pe alta, ci din contra, deseori se completează. Astfel, în hipertrofia regenerativă a ficatului are loc nu numai creşterea numărului de celule în porţiunea organului, păstrată după leziune, dar şi în hipertrofia lor, determinată de hiperplazia ultrastructurilor. Nu poate fi exclus faptul că în muşchiul cardiac hipertrofia regenerativă se poate produce nu numai prin hipertrofia fibrelor, dar şi prin creşterea numărului de celule musculare componente.

Perioada de restabilire de obicei nu se limitează numai la regenerarea reparatoare în organul alterat. Dacă acţiunea factorului patogen se întrerupe până la moartea celulei, are loc restabilirea treptată a organitelor lezate. Prin urmare, manifestările regenerării reparatoare trebuie lărgite prin includerea proceselor intracelulare de restabilire în

organele distrofiate. Opinia general acceptată despre regenerare numai ca o etapă finală a procesului patologic este puțin întemeiată. Regenerarea reparatoare nu este o reacție locală, ci generală a organismului, care cuprinde diferite organe, dar se realizează pe deplin doar în unul dintre ele.

Regenerarea patologică vizează cazurile de *tulburare a procesului regenerator, de dereglare a succedării fazelor de* proliferare și diferențiere. Regenerarea patologică se manifestă prin formarea excesivă sau insuficientă a țesutului regenerator (*hiper- sau hiporegenerarea),* precum și prin transformarea în cursul regenerării a unui tip de țesut în altul (metaplazia – vezi *Procesele de adaptare și compensare*). Ca exemple pot servi hiperproducția de țesut conjunctiv cu formarea *cheloidului,* regenerarea excesivă a nervilor periferici, formarea excesivă a calusului osos în consolidarea fracturii, vindecarea lentă a plăgilor și metaplazia epiteliului în focarul de inflamație cronică. Regenerarea patologică se dezvoltă, de obicei, în cazul tulburării condițiilor generale și locale de regenerare (tulburări de inervație, carență de proteine și vitamine, inflamația cronică ș.a.).

REGENERAREA UNOR ȚESUTURI ȘI ORGANE

Regenerarea reparatoare a sângelui se deosebește de cea fiziologică în primul rând prin intensitate mai mare. Măduva roșie activă apare în oasele tubulare lungi în locul măduvei osoase grase (transformarea mieloidă a măduvei osoase grase). Celulele adipoase sunt înlocuite de insule de țesut hematopoietic în curs de proliferare, grație cărora conținutul canalului osteomedular devine suculent, de culoare roșie-închisă. Hematopoieza începe în afara măduvei osoase – *hematopoieza extramedulară*. Focare de hematopoieză extramedulară (heterotopică), în urma emigrării celulelor-stem din măduva osoasă, apar în multe organe și țesuturi – splină, ficat, ganglioni limfatici, mucoase, țesutul celuloadipos ș.a.

Regenerarea sângelui poate fi inhibată considerabil (de ex., în boala actinică, anemia aplastică, aleucie, agranulocitoză) sau denaturată (de ex., în anemia malignă, policitemie, leucoză). Totodată în sânge pătrund elemente figurate imature, funcțional imperfecte, care se distrug rapid. O astfel de regenerare a sângelui este numită *patologică*.

Capacitățile reparatoare ale organelor sistemului hematopoietic și imunocompetent sunt neunivoce. Măduva osoasă posedă proprietăți plastice înalte și se poate restabili chiar și în caz de leziuni grave. Ganglionii limfatici regenerează bine numai în cazurile când se păstrează legăturile vaselor limfatice aferente și eferente cu țesutul conjunctiv adiacent. Regenerarea țesutului splinei în diferite leziuni este de regulă incompletă, țesutul distrus fiind înlocuit cu cicatrice.

Regenerarea vaselor sanguine și limfatice se produce în mod diferit, în dependență de calibrul lor.

Microvasele posedă o capacitate mai mare de regenerare, decât vasele mari. Neoformarea microvaselor poate avea loc prin înmugurire sau autogen. La regenerarea vaselor prin înmugurire (fig.82, p.175) în peretele lor apar proeminențe laterale din cauza proliferării intensive a celulelor endoteliale (angioblaștilor). Se formează cordoane de endoteliu în care apar lumene prin care pătrunde sânge sau limfă din vasul "mamă". Alte elemente ale peretelui vascular se formează la diferențierea

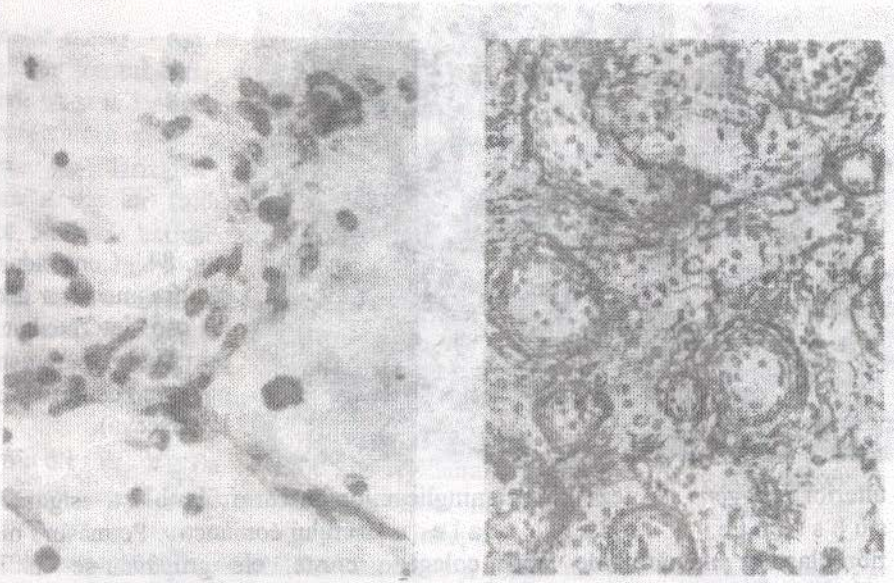


Fig. 82. Regenerarea vaselor prin înmugurire.

Fig. 83. Ţesut de granulaţie. Printre vasele cu pereţi subţiri se află celule nediferenţiate de ţesut conjunctiv şi fibre argentofile. Impregnare argentică.

endoteliului şi a celulelor conjunctive, care înconjoară vasul. În peretele vascular pătrund fibrele nervoase din nervii preexistenţi. N e o f o r m a r e a autogenă a vaselor constă în apariţia focarelor de celule nediferenţiate în ţesutul conjunctiv. În aceste focare apar fisuri, în care se deschid capilarele preexistente şi se revarsă sânge. Celulele tinere ale ţesutului conjunctiv, diferenţiindu-se formează învelişul endotelial şi alte elemente ale peretelui vasului.

V a s e l e m a r i nu posedă proprietăţi plastice suficiente, din care cauză la alterarea pereţilor lor se restabileşte doar structura tunicii interne, învelişul ei endotelial; elementele tunicilor medii şi externe de obicei sunt înlocuite cu ţesut conjunctiv, ceea ce duce deseori la îngustarea sau obliterarea lumenului vasului.

Regenerarea ţesutului conjunctiv începe cu proliferarea elementelor mezenchimale tinere şi neoformarea microvaselor. Se formează ţesut conjunctiv tânăr, bogat în celule şi vase, cu pereţi subţiri, care are un aspect caracteristic. Este un ţesut suculent roşu-închis, cu suprafaţa granuloasă, de unde şi denumirea lui de *ţesut de granulaţie*. Granulele reprezintă ansele vaselor neoformate cu pereţi subţiri, care proemină la suprafaţă şi constituie baza ţesutului de granulaţie. Printre vase sunt multe celule limfocitoide ale ţesutului conjunctiv nediferenţiate, leucocite, plasmocite şi labrocite (fig.83). Ulterior are loc *maturizarea ţesutului de granulaţie* graţie diferenţierii elementelor celulare, structurilor fibrilare, precum şi a vaselor. Numărul elementelor hematogene se micşorează, iar al fibroblaştilor creşte. Datorită sintezei colagenului de către fibroblaşti în spaţiile intercelulare se formează *fibre argirofile* (v.fig.83), iar

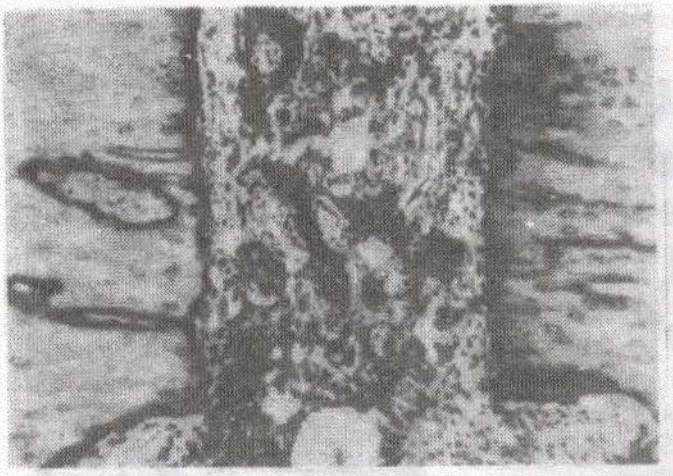


Fig. 84. Consolidare primară a fragmentelor osoase. Calus osos intermediar (e arătat prin săgeți), care unește fragmentele osului (după G.I. Lavrișceva).

ulterior *colagene*. Sinteza glicozaminglicanilor de către fibroblaşti asigură formarea substanței fundamentale a țesutului conjunctiv. Pe măsura maturizării fibroblaştilor numărul de fibre colagene creşte, ele grupându-se în fascicule; concomitent se micşorează numărul de vase, are loc diferențierea lor în artere şi vene. Maturizarea țesutului de granulație se termină cu formarea *țesutului cicatriceal macrofibrilar*.

Neoformarea țesutului conjunctiv are loc nu numai în cazul lezării lui, dar şi în regenerarea incompletă a altor țesuturi, precum şi în organizarea (incapsulare), vindecarea plăgilor, inflamația productivă.

Maturizarea țesutului de granulație poate avea şi unele devieri. Inflamația, care se dezvoltă în țesutul de granulație, duce la reținerea maturizării lui, iar activitatea sintetică exagerată a fibroblaştilor – la formarea excesivă a fibrelor colagene cu hialinoza lor ulterioară pronunțată. În astfel de cazuri apare țesut cicatriceal sub formă de formațiune pseudotumorală de culoare albăstruie-roşie, care proemină pe suprafața pielii sub formă de cheloid. Cicatricele cheloidiene se formează după diferite leziuni traumatice ale pielii, îndeosebi după arsuri.

Regenerarea țesutului adipos se produce prin neoformarea celulelor conjunctive, care se transformă în celule adipoase (adipozocite) pe calea acumulării de lipide în citoplasmă. Celulele adipoase se dispun în lobuli, printre care se găsesc septuri fibroconjunctive cu vase şi nervi. Țesutul adipos poate regenera şi din resturi de citoplasmă ale celulelor adipoase, care conțin nuclee.

Regenerarea țesutului osos în fracturile oaselor depinde de gradul de distrucție a osului, repoziția corectă a fragmentelor osoase, condițiile locale (starea circulației sanguine, inflamația etc.). În fractura osoasă necomplicată, când fragmentele osoase sunt imobile, se poate produce *consolidarea primară a oaselor* (fig.84). Ea debutează cu pătrunderea între fragmentele osoase din regiunea defectului şi a hematomului a elementelor mezenchimale tinere şi a vaselor. Apare aşa-numitul *calus fibros preliminar*, în care imediat începe formarea osului datorită activării şi proliferării osteoblaştilor în zona lezării, mai întâi de toate în periost şi endost. În țesutul fibroreticular osteogen apar trabecule osoase slab calcificate, numărul cărora creşte. Se formează *calusul osos preliminar*. Ulterior el se maturizează şi se transformă în țesut

osos lamelar matur – aşa se fomează *calusul osos definitiv*, care după structură se deosebeşte de ţesutul osos doar prin dispoziţia haotică a trabeculelor osoase. Când osul începe să-şi îndeplinească funcţia şi apare sarcina statică, ţesutul neoformat este supus restructurării cu ajutorul osteoclaştilor şi osteoblaştilor, apare măduva osoasă, se restabileşte vascularizarea şi inervaţia. În cazul dereglării condiţiilor locale de regenerare a oaselor (tulburări de circulaţie sanguină), mobilităţii fragmentelor, fracturilor diafizare extinse are loc *consolidarea osoasă secundară* (fig.85, p.178). Pentru această variantă de consolidare osoasă este caracteristică formarea între fragmentele osoase iniţial a ţesutului cartilaginos, în baza căruia se fomează apoi ţesut osos. Din această cauză în consolidarea osoasă secundară mai întâi se formează *calusul osteo-cartilaginos preliminar*, care cu timpul se transformă în os matur. Consolidarea osoasă secundară are o durată mai mare decât cea primară şi se întâlneşte mult mai frecvent.

În condiţii nefavorabile regenerarea ţesutului osos se poate deregla. Astfel, în cazul infectării rănii regenerarea osului încetineşte. Eschilele osoase, care în evoluţia normală a procesului regenerator îndeplinesc funcţia de carcasă pentru ţesutul osos neoformat, în condiţii de supurare a plăgii menţin inflamaţia, ceea ce inhibă regenerarea. Uneori calusul osteo-cartilaginos preliminar nu se diferenţiază în osos. În aceste cazuri capetele osului fracturat rămân mobile, se formează articulaţie falsă. Producţia excesivă de ţesut osos în cursul regenerării duce la apariţia excrescenţelor osoase – a *exostozelor*.

Regenerarea ţesutului cartilaginos spre deosebire de cel osos este de obicei, incompletă, doar defecte mici pot fi înlocuite cu ţesut neoformat din elementele cambiale ale pericondrului – *condroblaşti*. Aceste celule formează substanţa fundamentală a cartilajului, ulterior transformându-se în celule cartilaginoase mature. Defecte mari ale cartilajului se înlocuiesc cu ţesut cicatriceal.

Regenerarea ţesutului muscular, posibilităţile şi formele ei sunt diferite în dependenţă de tipul ţesutului. Muşchii netezi, celulele cărora posedă capacitate de mitoză şi amitoză, în defecte neînsemnate pot regenera complet. Zone extinse de leziune ale muşchilor se înlocuiesc cu cicatrice, totodată fibrele musculare persistente se supun hipertrofiei. Neoformarea fibrelor musculare netede se poate produce prin transformarea (metaplazia) elementelor ţesutului conjunctiv. Aşa se formează fasciculele de fibre musculare netede în aderenţele pleurale, în trombii supuşi organizării, în vase la diferenţierea lor.

Muşchii striaţi regenerează doar în cazul păstrării sarcolemei. În interiorul tubilor din sarcolemă regenerează organitele ei, astfel apar celule numite *mioblaşti*. Ele se alungesc, numărul de nuclee în ele creşte, în sarcoplasmă se diferenţiază miofibrilele, şi tubii sarcolemei se transformă în fibre musculare striate. Regenerarea muşchilor striaţi poate fi legată cu *celulele-sateliţi*, care se localizează sub sarcolemă, adică în interiorul fibrei musculare, şi sunt cambiale. În caz de traumă celulele-sateliţi încep să se divizeze intens, ulterior se supun diferenţierii şi asigură restabilirea fibrelor musculare. Dacă la lezarea muşchiului integritatea fibrelor este alterată, atunci la capetele rupturilor apar proeminenţe balonice numite *muguri musculari*, care conţin un număr mare de nuclee. Continuitatea fibrelor însă nu se restabileşte. Locul rupturii se umple cu ţesut de granulaţie, care se transformă în cicatrice (*calus muscular*). Regenerarea muşchiului cardiac în caz de leziune,

Fig. 85. Consolidare secundară a fragmentelor osoase (după G.I. Lavrişceva).

a – calus osteo-condral periostal; porţiune de ţesut osos printre cel cartilaginos (imagine microscopică); b – calus osteo-condral periostal (histotopogramă peste 2 luni după operaţie); 1 – partea osoasă; 2 – partea cartilaginoasă; 3 – fragmente de os; c – calus periostal, care uneşte fragmentele deplasate ale osului.

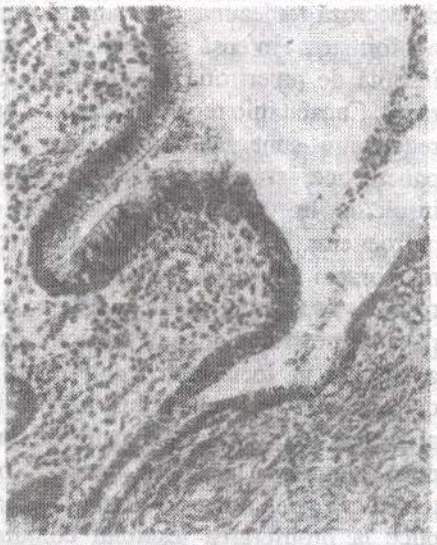


Fig. 86. Regenerarea epiteliului pe fundul ulcerului gastric cronic.

ca şi în lezarea musculaturii striate, sfârşite cu cicatrizarea defectului. Dar în fibrele musculare rămase intacte are loc hiperplazia intensă a ultrastructurilor, ceea ce duce la hipertrofia fibrelor şi restabilirea funcţiei organului (v.fig.81).

Regenerarea epiteliului se efectuează în majoritatea cazurilor destul de complet, deoarece el posedă o capacitate regenerativă înaltă. Deosebit de bine regenerează epiteliul tegumentar. Restabilirea epiteliului pavimentos pluristratificat în curs de cornificare este posibilă chiar şi în defecte mari ale pielii. La regenerarea epiteliului în marginile defectului are loc multiplicarea intensă a celulelor stratului germinativ (cambial), de creştere (malpighian). Celulele epiteliale formate la început acoperă defectul într-un strat. Ulterior epiteliul devine pluristratificat, celulele lui se diferenţiază şi el capătă trăsături de epiteliu ce include straturile de creştere, granular lucios (pe tălpi şi suprafaţa palmară a mâinilor) şi cornos. La dereglarea regenerării epiteliului pielii apar ulceraţii cu evoluţie torpidă, ce pot da naştere cancerului pielii.

Epiteliul tegumentar al mucoaselor (epiteliu pavimentos pluristratificat necornificat, tranziţional, prismatic unistratificat şi ciliar pluristratificat) regenerează în acelaşi mod ca şi epiteliul pavimentos pluristratificat cornificat. Defectul mucoasei se restabileşte prin proliferarea celulelor, care tapetează criptele şi ducturile excretoare ale glandelor. Celulele aplatizate nediferenţiate ale epiteliului la început acoperă defectul cu un strat subţire (fig.86), apoi ele capătă forma caracteristică a structurilor celulare ale învelişului epitelial respectiv. Paralel se restabilesc parţial sau total şi glandele mucoasei (de ex., glandele tubulare ale intestinului, glandele endometrului).

Regenerarea mezoteliului peritoneului, pleurei şi sacului pericardic se produce prin divizarea celulelor persistente. Pe suprafaţa defectului apar celule cubice relativ mari, care ulterior se aplatizează. În defecte neînsemnate învelişul mezotelial se restabileşte rapid şi complet.

Restabilirea epiteliului tegumentar şi a mezoteliului depinde de starea ţesutului conjunctiv subiacent, deoarece epitelizarea oricărui defect este posibilă doar după umplerea lui cu ţesut de granulaţie.

Regenerarea epiteliului specializat al organelor (ficatului, pancreasului, rinichilor, glandelor cu secreţie internă, alveolelor pulmonare) se efectuează după tipul de *hipertrofie regenerativă*: în zonele lezate ţesutul se înlocuieşte cu cicatrice, iar la periferia ei are loc hiperplazia şi hipertrofia celulelor parenchimatoase. În ficat zona

de necroză totdeauna este supusă cicatrizării, iar în cealaltă parte a organului are loc neoformarea intensă a celulelor, precum şi hiperplazia structurilor intracelulare, însoţită de hipertrofia lor. Astfel masa şi funcţia iniţială a organului se restabilesc rapid. Capacităţile regenerative sunt aproape nelimitate. În p a n c r e a s procesele de regenerare sunt bine pronunţate atât în porţiunile exocrine, cât şi în insulele pancreatice, şi anume epiteliul glandelor exocrine devine sursa de restabilire a insulelor. În r i n i c h i în caz de necroză a epiteliului tubilor multiplicarea nefrocitelor persistente şi restabilirea tubilor, are loc numai în cazul păstrării membranei bazale a tubilor. Dacă ea este distrusă (tubulorexis) epiteliul nu se restabileşte şi tubul se înlocuieşte cu ţesut conjunctiv. Epiteliul tubular mortificat nu se restabileşte şi atunci când concomitent cu tubul se distruge şi glomerulul vascular. În acest caz în locul nefronului distrus proliferează ţesut conjunctiv cicatriceal, iar nefronii adiacenţi sunt supuşi hipertrofiei regenerative. În *glandele cu secreţie internă* procesele de restabilire se manifestă la fel prin regenerare incompletă. În p l ă m â n i, după înlăturarea unor lobi aparte, în porţiunea restantă are loc hipertrofia elementelor tisulare. Regenerarea epiteliului specializat al organelor poate decurge atipic, ceea ce duce la proliferarea ţesutului conjunctiv, restructurarea morfologică şi deformarea organului, semne caracteristice cirozei (ciroza ficatului, nefrociroza, pneumociroza).

Regenerarea diferitelor porţiuni ale sistemului nervos se produce neunivoc. În c r e i e r şi m ă d u v a s p i n ă r i i nu are loc neoformarea celulelor ganglionare şi în cazul distrugerii lor restabilirea funcţiei este posibilă doar la regenerarea intracelulară a celulelor persistente. Neurogliei, îndeosebi microgliei, îi este caracteristică forma celulară de regenerare, din această cauză defectele ţesutului creierului şi măduvei spinării se umplu de obicei cu celule proliferante ale neurogliei, apar aşa-numitele c i c a t r i c e g l i a l e. La lezarea nodulilor vegetativi pe lângă hiperplazia ultrastructurilor celulei are loc şi neoformarea lor. În cazul tulburării integrităţii n e r v u l u i p e r i f e r i c regenerarea are loc pe contul segmentului central, care a păstrat legătura cu celula, în timp ce segmentul periferic moare. Celulele proliferante ale membranei schwaniene a segmentului mort al nervului se dispun de-a lungul lui şi formează o teacă, aşa-numitul cordon Bungner, în care pătrund axonii regeneratori ai segmentului proximal. Regenerarea fibrelor nervoase sfârşeşte cu mielinizarea lor şi restabilirea terminaţiilor nervoase. Hiperplazia regeneratoare a r e c e p t o r i l o r, mecanismelor sinaptice pericelulare şi a efectorilor uneori este însoţită de hipertrofia aparatelor lor terminale. Dacă regenerarea nervului este dereglată de o anumită cauză (deplasarea considerabilă a fragmentelor nervului, dezvoltarea procesului inflamator), atunci pe locul rupturii se formează o cicatrice, în care se amplasează haotic axonii regeneratori ai segmentului proximal al nervului. Proliferări identice apar la capetele nervilor secţionaţi în bonturile extremităţilor după amputarea lor. Astfel de proliferări, formate din fibre nervoase şi ţesut fibros, se numesc *nevroame de amputaţie.*

VINDECAREA PLĂGILOR

Vindecarea plăgilor evoluează după legităţile regenerării reparatoare. Ritmurile vindecării plăgilor, consecinţele ei depind de gradul şi profunzimea leziunii traumatice, particularităţile structurii organului, starea generală a organismului, metodele de

tratament aplicate . După I.V.Davâdovski se disting următoarele variante de vindecare a plăgilor: 1) închiderea nemijlocită a defectului învelişului epitelial; 2) vindecarea sub crustă; 3) vindecarea plăgii per primamm intentionem; 4) vindecarea plăgii per secundam intentionem sau vindecarea prin supuraţie.

Închiderea nemijlocită a defectului învelişului epitelial este cea mai simplă vindecare, care constă în extinderea epiteliului peste defectul superficial şi închiderea lui cu un strat epitelial. *Vindecarea sub crustă,* care se observă pe cornee, mucoase se referă la defecte mici, pe suprafaţa cărora apare în scurt timp o coajă din sânge coagulat şi limfă, care se usucă (crustă); epidermul se restabileşte sub crustă, care se desprinde peste 3-5 zile după traumă.

Vindecarea per primamm intentionem se observă în plăgile cu lezarea nu numai a pielii, dar şi a ţesutului subiacent, marginile plăgilor fiind drepte. Plaga se umple cu sânge revărsat, ceea ce protejează marginile ei de deshidratare şi infecţie. Sub acţiunea fermenţilor proteolitici ai neutrofilelor se produce liza parţială a cheagului de sânge, detritusului tisular. Neutrofilele mor, în locul lor vin macrofagii, care fagocitează eritrocitele, resturile de ţesut distrus; în marginile plăgii se depistează hemosiderină. O parte din conţinutul plăgii se elimină de sine stătător în prima zi a traumei împreună cu exsudatul sau la toaleta plăgii – e p u r a r e a p r i m a r ă. Peste 2-3 zile în marginile plăgii apar fibroblaşti şi capilare neoformate, care cresc unele în întâmpinarea altora, formând *ţesut de granulaţie*, grosimea căruia în vindecarea per primamm intentionem nu atinge dimensiuni mari. Peste 10-15 zile el se maturizează complet, defectul de plagă se epitelizează şi plaga se vindecă printr-o cicatrice fină. În plaga chirurgicală vindecarea per primamm intentionem se accelerează în legătură cu faptul că marginile ei sunt apropiate prin fire de mătase sau catgut, în jurul lor acumulându-se celule gigante de corpi străini care le absorb şi nu împiedică vindecarea.

Vindecarea per secundam intentionem sau vindecarea prin supuraţie (sau vindecarea prin granulare – per granulationem) se observă de obicei în leziuni traumatice vaste, însoţite de strivirea şi necroza ţesuturilor, pătrunderea în plagă a corpilor străini, microbilor. În plagă apar hemoragii, edem traumatic al marginilor, semne de *inflamaţie purulentă* de demarcaţie la hotarul cu ţesutul mortificat, liza maselor necrotice. În decursul a 5-6 zile se produce detaşarea maselor necrotice – e p u r a r e a s e c u n d a r ă a plăgii şi în marginile ei începe să se dezvolte ţesut de granulaţie. *Ţesutul de granulaţie*, care umple plaga, este constituit din 6 straturi care trec unul în altul (Anicikov N.N., 1951): superficial leucocitar-necrotic; stratul superficial de anse vasculare; stratul de vase verticale; stratul în curs de maturizare; stratul de fibroblaşti dispuşi orizontal; stratul fibros. Maturizarea ţesutului de granulaţie în cursul vindecării plăgilor per secundam intentionem este însoţită de regenerarea epiteliului. Însă în această variantă de vindecare a plăgii pe locul ei totdeauna se formează cicatrice.

PROCESELE DE ADAPTARE ŞI COMPENSARE

Capacitatea organismului de a se adapta la condiţiile modificate ale mediului ambiant s-a dezvoltat în filo- şi ontogeneză.

Adaptarea este o noţiune biologică largă, care reuneşte toate procesele de activitate vitală, datorită cărora se efectuează interrelaţiile organismului cu mediul ambiant. Adaptarea este orientată spre păstrarea speciei, de aceea include atât starea de sănătate cât şi de boală. *Compensarea* este o manifestare particulară a adaptării pentru corecţia tulburărilor funcţiei în afecţiuni, pentru "autoconservare" în situaţie critică. În legătură cu aceasta relaţiile compensatorii sunt individuale şi situaţionale. După cum se vede adaptarea şi compensarea după esenţa şi conţinutul lor sunt procese diferite. Totuşi, un şir de patologi le reunesc sub denumirea de procese compensator-adaptative. Cu aceasta este greu să fii de acord.

ADAPTAREA

Adaptarea în patologie poate să reflecte diferite stări funcţionale: solicitarea funcţională, hipofuncţia sau denaturarea funcţiei ţesutului (organului). Se poate manifesta prin diferite procese patologice: 1) atrofie; 2) hipertrofie (hiperplazia); 3) organizare; 4) restructurarea ţesuturilor; 5) metaplazie; 6) displazie.

1. **Atrofia** (a – negare, gr. *trophe* – hrănire) prezintă micşorarea intravitală a volumului celulelor, ţesuturilor, organelor, însoţită de reducerea sau abolirea funcţiei lor.

Nu orice micşorare a organului se raportă la atrofie. Din cauza unor tulburări ontogenetice organul poate lipsi totalmente – *agenezia*, păstra aspectul de primordiu – *aplazia*, şi poate rămâne subdezvoltat – *hipoplazia*. Micşorarea tuturor organelor şi dezvoltarea incompletă generală a tuturor sistemelor organismului este numită *nanism*.

Atrofia se subîmparte în fiziologică şi patologică.

Atrofia fiziologică se observă pe tot parcursul vieţii omului. Astfel, după naştere se atrofiază şi se obliterează arterele ombilicale, ductul arterial (Botallo); la persoanele de vârstă înaintată se atrofiază glandele sexuale, la bătrâni – oasele, cartilajele intervertebrale etc.

Atrofia patologică este condiţionată de diferite cauze, dintre care mai importante sunt alimentaţia insuficientă, tulburări de circulaţie sanguină, activitatea glandelor endocrine, sistemului nervos central şi periferic, intoxicaţii. Atrofia patologică este un proces reversibil. După înlăturarea cauzei, care a provocat atrofia, dacă ea n-a atins un grad înalt, este posibilă restabilirea completă a structurii şi funcţiei organului.

Atrofia patologică poate avea caracter general şi local.

Atrofia generală sau caşexia se întâlneşte sub formă de caşexie alimentară (în inaniţie sau tulburarea asimilării alimentelor); *caşexia canceroasă* (de la gr. *kakos* – rău, *hexis* – stare); *caşexia hipofizară* (boala Simmonds în leziuni ale hipofizei); *caşexia cerebrală* (leziuni ale hipotalamusului); *caşexia în alte afecţiuni* (infecţii cronice aşa ca tuberculoza, bruceloza, dizenteria cronică ş.a.).

Aspectul exterior al pacienţilor în caşexie este caracteristic. Se observă slăbire pronunţată, lipsa ţesutului celuloadipos subcutanat; acolo unde se păstrează are colorăţie brună (acumularea pigmentului lipocrom). Muşchii sunt atrofiaţi, pielea uscată, flască. Organele interne sunt micşorate în dimensiuni. În ficat şi miocard se observă semne de *atrofie brună* (acumularea pigmentului lipofuscina în celule). În glandele endocrine au loc modificări atrofice şi distrofice de grad diferit în dependenţă

de cauza caşexiei. În cortexul cerebral se depistează zone de celule nervoase necrozate. Se dezvoltă osteoporoza.

Atrofia locală apare din diferite cauze. Se disting următoarele varietăţi ale ei:

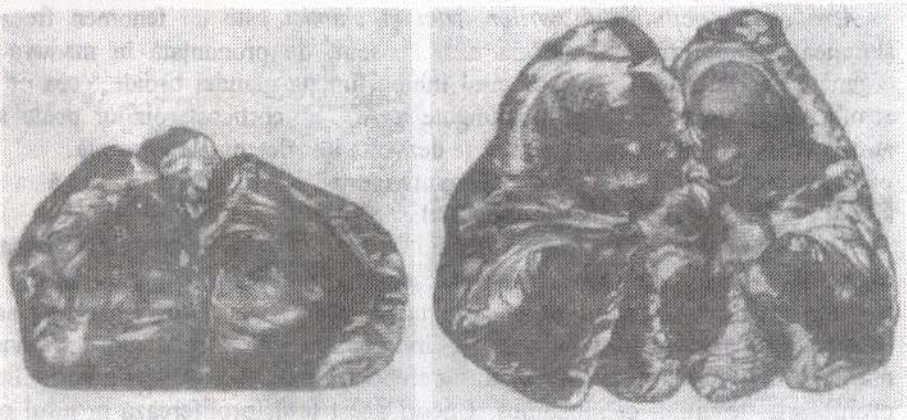


Fig. 87. Hidrocefalie.

disfuncţională, cauzată de vascularizarea insuficientă; de compresiune; neurotică; sub acţiunea factorilor fizici şi chimici.

Atrofia disfuncţională (atrofia prin inactivitate) se dezvoltă în hipofuncţia organului, de exemplu, atrofia muşchilor în fracturile oaselor, afecţiunile articulaţiilor, care limitează mişcările; nervului optic după înlăturarea ochiului; marginilor alveolei dentare lipsite de dinte. Intensitatea metabolismului în astfel de ţesuturi este redusă, ele fiind subalimentate cu sânge şi substanţe nutritive.

Atrofia cauzată de vascularizarea insuficientă se dezvoltă din cauza îngustării arterelor, care irigă organul dat. Afluxul insuficient de sânge provoacă hipoxie, care induce reducerea activităţii elementelor parenchimatoase, micşorarea dimensiunilor celulelor. Un atare proces se observă în miocard, când în legătură cu ateroscleroza progresivă a arterelor coronariene apare atrofia cardiomiocitelor şi cardioscleroză difuză; în scleroza vaselor renale se dezvoltă atrofia şi ratatinarea rinichilor.

Atrofia cauzată de compresiune se dezvoltă chiar şi în organele constituite din ţesuturi dure. În caz de presiune îndelungată apar tulburări ale integrităţii ţesutului (uzură), de ex., în corpurile vertebrelor, în stern în urma presiunii anevrismului. Atrofia prin compresiune apare în rinichi în cazul dereglării refluxului urinei. Urina dilată lumenul bazinetului, comprimă ţesutul rinichiului, care se transformă într-un sac cu pereţii subţiri, deci are loc h i d r o n e f r o z a. La dereglarea refluxului lichidului cefalorahidian se dilată ventriculele şi se înregistrează atrofia ţesutului cerebral – *hidrocefalie* (fig.87). Atrofia prin compresiune este indusă de hipoxie, generată de aflux insuficient de sânge către celule.

Atrofia neurotică este condiţionată de tulburările legăturii organului cu sistemul nervos, cauzate de distrugerea conductorilor nervoşi. Această variantă de atrofie se întâlneşte cel mai des în muşchii striaţi în urma necrozei neuronilor motori ai coarnelor anterioare ale măduvei spinării sau trunchiurilor nervoase, care se referă la muşchii daţi (în poliomielită, inflamaţia nervului facial).

Muşchii striaţi se atrofiază neuniform, totodată înregistrându-se o proliferare intensă a ţesutului conjunctiv şi adipos intermuscular; masa ţesutului poate înregistra în acest caz o creştere (h i p e r t r o f i e f a l s ă).

Atrofia sub acţiunea factorilor fizici şi chimici este un fenomen frecvent. La acţiunea energiei radiante atrofia este deosebit de pronunţată în măduva osoasă, organele genitale. Iodul şi tiouracilul inhibă funcţia glandei tiroide, ceea ce duce la atrofia ei. În cazul folosirii îndelungate a ACTH, corticosteroizilor poate să apară atrofia corticalei suprarenalelor şi să se dezvolte insuficienţa suprarenală.

O variantă particulară a atrofiei adaptative este i n v o l u ţ i a a c u t ă a t i m u s u l u i (vezi *Procesele imunopatologice*).

A s p e c t u l e x t e r i o r al organului în atrofia locală este diferit. În majoritatea cazurilor dimensiunile organului se micşorează. Suprafaţa lui este netedă *(atrofie netedă)*, iar a unor organe, de ex. rinichii, ficatul, capătă aspect granular sau rugos (*atrofia granulară*). În hidronefroză, hidrocefalie, hipertrofia falsă organele sunt mărite, însă nu datorită elementelor parenchimatoase, ci acumulării de lichid sau proliferării ţesutului celuloadipos. Uneori acest ţesut proliferează în jurul organului atrofiat, de ex. a rinichiului.

I m p o r t a n ţ a atrofiei pentru organism este determinată de gradul micşorării organului şi a reducerii funcţiei lui. Dacă atrofia şi scleroza nu au atins un grad înalt, atunci după înlăturarea cauzei, care a provocat atrofia, este posibilă restabilirea structurii şi funcţiei organului. În anumite condiţii organul atrofiat ulterior poate fi supus chiar şi hipertrofiei. Modificările atrofice avansate sunt ireversibile. De ex., în experienţele pe şobolani s-a stabilit (Kogan A.H., Serov V.V., 1983), că în stenoza arterei unui rinichi are loc atrofia rinichiului respectiv, dar dacă după aceasta se îngustează şi mai mult lumenul arterei rinichiului contralateral, atunci rinichiul supus atrofiei se hipertrofiază.

Hipertrofia (hiperplazia) (de la gr. *hyper* – excesiv, *trophe* – hrănire) prezintă creşterea volumului celulei, ţesutului, organului datorită multiplicării celulelor sau creşterii numărului şi dimensiunilor ultrastructurilor intracelulare. Hipertrofia poate avea caracter adaptativ. Se cunosc două varietăţi de hipertrofie adaptativă: hipertrofia (hiperplazia) neuroumorală şi proliferările hipertrofice.

Hipertrofia (hiperplazia) neuroumorală apare în urma tulburării funcţiei glandelor endocrine (hipertrofia şi hiperplazia hormonală sau corelativă). Prototip fiziologic al unor astfel de hipertrofii şi hiperplazii, care indiscutabil au un rol adaptativ, poate servi hipertrofia uterului şi a glandelor mamare în sarcină şi lactaţie. Disfuncţia ovarelor induce în mucoasa uterină hiperplazia glandelor, uneori cu dilatarea chistică a lumenului lor, aşa-numita *hiperplazia glandulo-chistică a endometrului* (fig.88, p.185), însoţită de hemoragii uterine neregulate. Procesele atrofice în testicule generează hiperplazia lobulilor glandulari ai glandei mamare la bărbaţi ceea ce duce la mărirea dimensiunilor întregii glande – *ginecomastia* (de la gr. *gyne* –femeie, *mastos* – mamelă). Hiperfuncţia lobului anterior al hipofizei, care apare de obicei în caz de adenom, este însoţită de mărirea organelor şi a părţilor proeminente ale scheletului – se dezvoltă *acromegalia* (de la gr. *akros* – periferic, proeminent, *megalos* – mare). Hipertrofia şi hiperplazia corelativă, care apar ca reacţii la oarecare stimul hormonal-dependent, reprezintă deseori bază a procesului tumoral.

Proliferările hipertrofice, care duc la mărirea dimensiunilor țesuturilor și organelor, sunt generate de diferite cauze. Se întâlnesc frecvent în inflamația cronică (de ex., pe

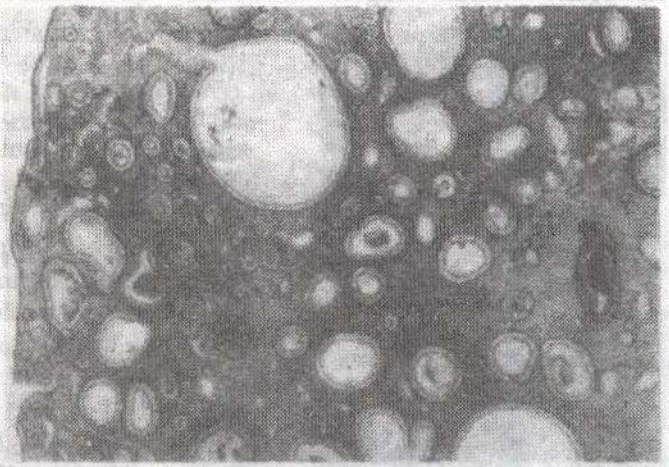


Fig. 88. Hiperplazie glandulo-chistică a endometrului.

mucoase cu formarea de polipi), în tulburări de circulație limfatică în membrele inferioare și stază limfatică, care facilitează proliferarea țesutului conjunctiv (dezvoltarea elefantiazisului). Proliferarea hipertrofică a țesutului adipos și conjunctiv apare în atrofia parțială sau totală a organului (hipertrofie falsă). Astfel, în atrofia mușchilor printre fibrele lor proliferează țesut adipos, în atrofia rinichiului se intensifică proliferarea țesutului conjunctiv în jurul lui; în atrofia creierului se îngroașă oasele craniului; în cazul scăderii presiunii în vase are loc proliferarea intimei lor.

Toate procesle enumerate de proliferare hipertrofică a țesutului de suport, care umple locul ocupat de un organ sau țesut, poartă denumirea de *hipertrofie ex vacuum* (de la lat. *vacuum* – gol).

Organizarea. Organizarea, în calitate de manifestare a adaptării, prezintă înlocuirea unei zone de necroză sau a trombului cu țesut conjunctiv, precum și incapsularea.

Substituirea zonei de necroză sau a maselor trombotice cu țesut conjunctiv (organizarea propriu-zisă) are loc în cazurile când masele respective se supun resorbției și concomitent în ele proliferează țesut conjunctiv tânăr, care ulterior se transformă în cicatriceal (fig. 89). În caz de incapsulare masele necrozate, paraziții animali, corpii străini nu se resorb, dar se concresc cu țesut conjunctiv, delimitându-se astfel de cealaltă parte a organului prin capsulă. Masele de necroză se pot impregna cu calciu, formând *petrificate*. Uneori în straturile interne ale capsulei prin metaplazie are loc formarea osului. În țesutul de granulație în jurul corpilor străini și paraziților animali se pot forma celule gigante polinucleate (celule gigante de corpi străini), capabile de a fagocita corpi străini (vezi *Inflamația proliferativă productivă*).

Restructurarea țesuturilor. La baza restructurării adaptative a țesuturilor stau hiperplazia, regenerarea și acomodarea. Exemplu de restructurare poate servi apariția *circulației colaterale*, în urma tulburării circulației sângelui în vasele magistrale. În acest caz se produce dilatarea lumenului venelor și arterelor, care pornesc de la vasul magistral afectat, îngroșarea pereților din cauza hipertrofiei fibrelor musculare și neoformării fibrelor elastice. Structura vaselor mici capătă caracterul vaselor mai mari.

Restructurarea substanței spongioase în o a s e se observă în cazul schimbării direcției presiunii asupra osului (de ex., după fractură, în rahitism, afecțiuni articulare). Restructurarea se întâlnește în unele țesuturi în cazul modificării condițiilor lor de exi-

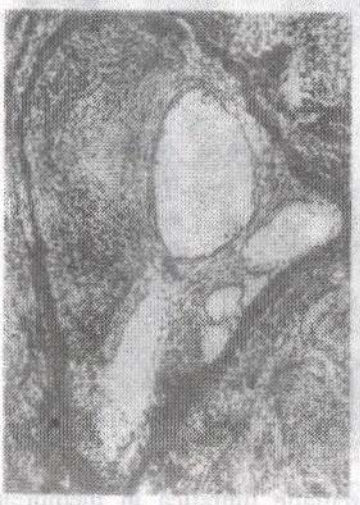


Fig. 89. Organizarea și canalizarea trombului în venă.

stență. De ex., în p l ă m â n i în zonele de atelectazie, epiteliul alveolar aplatizat capătă formă cubică în legătură cu întreruperea accesului aerului. N e f r o t e l i u l, care acoperă cavitatea capsulei glomerulului renal, în cazul inactivării lui devine cubic. Astfel de modificări ale epiteliului se numesc *acomodare histologică* (Abrikosov A.I., 1943).

Metaplazia (de la gr. *metaplasso* – a transforma) prezintă trecerea unui tip de țesut în alt tip, înrudit cu el. Metaplazia se întâlnește mai frecvent în epiteliu și țesutul conjunctiv. Trecerea unui țesut în altul se observă strict în limitele unei foițe embrionare și se dezvoltă în cazul proliferării celulelor tinere (de ex., în regenerare, tumori). Metaplazia apare întotdeauna în legătură cu proliferarea precedentă a celulelor nediferențiate, adică este indirectă. Nu trebuie de interpretat ca metaplazie heterotopia și heteroplazia, când epiteliul apare într-un loc neobișnuit în urma viciului de dezvoltare.

Metaplazia e p i t e l i u l u i se manifestă cel mai frecvent la trecerea epiteliului prismatic în pavimentos cornificat (*metaplazie epidermală sau pavimentoasă*), fenomen întâlnit în căile respiratorii în inflamația cronică, în insuficiența vitaminei A (fig.90), în pancreas, prostată, glandele mamară și tiroidă, în epididim în inflamație și acțiuni hormonale. Metaplazia începe cu multiplicarea celulelor cambiale, care se diferențiază nu în direcția epiteliului prismatic, ci a celui pavimentos pluristratificat.

Trecerea epiteliului pavimentos pluristratificat necornificat în cilindric poartă denumirea de *prozoplazie*. Este posibilă metaplazia epiteliului stomacului în epiteliu intestinal (*metaplazia intestinală* sau *enterolizarea* mucoasei stomacului), precum și metaplazia epiteliului intestinului în epiteliu gastric (*metaplazia gastrică* a mucoasei intestinale).

Metaplazia epiteliului poate servi ca punct de pornire pentru dezvoltarea unei tumori canceroase.

Metaplazia ț e s u t u l u i c o n j u n c t i v cu formarea cartilajului sau osului se întâlnește în cicatrice, în peretele aortei (în ateroscleroză), în stroma mușchilor, în capsula focarelor vindecate de tuberculoză primară, în stroma tumorilor. În toate aceste cazuri formarea țesutului cartilaginos sau osos este precedată de proliferarea intensă a celulelor tinere ale țesutului conjunctiv, care se diferențiază înspre condro- și osteoblaști.

O variantă particulară a metaplaziei este *metaplazia mieloidă* a splinei, ganglionilor limfatici, apariția focarelor de *hematopoieză extramedulară* (vezi *Regenerarea*).

Displazia. Termenul displazie, care indică un proces adaptativ deosebit, este acceptat în oncomorfologie. El include tulburări pronunțate ale proliferării și diferențierii epiteliului cu dezvoltarea atipiei celulare și dereglării histoarhitectonicii. Atipia celulară se manifestă prin mărimea și forma variată a celulelor, creșterea dimensiunilor nucleelor și hipercromia lor, creșterea numărului mitozelor, apariția mitozelor atipice (vezi *Patologia celulei*). Dereglările histoarhitectoncii în displazie se manifestă prin pierderea polarității epiteliului,

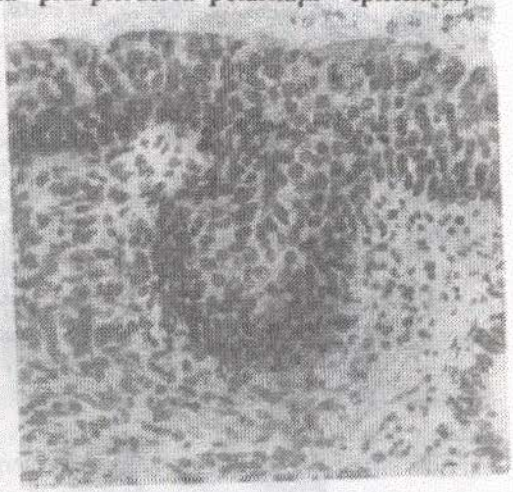


Fig. 90. Metaplazia epiteliului prismatic în epiteliu pavimentos.

uneori și trăsăturilor caracteristice pentru țesutul sau organul dat (pierderea histo- sau organospecificității epiteliului). Totuși membrana bazală nu este alterată. Deci, displazia este o noțiune tisulară și nu celulară.

În conformitate cu gradul proliferării și intensității atipiei celulare și tisulare se disting trei stadii de displazie: I – ușoară (mică); II – moderată (medie); III – gravă (considerabilă).

Displazia se întâlnește în special în procese inflamatorii și regenerative, reflectând tulburările proliferării și diferențierii celulelor. Stadiile ei inițiale (I – II) sunt dificil de diferențiat de regenerarea patologică, îndeosebi dacă se ia în considerație, că displazia se poate dezvolta și în epiteliul metaplaziat. Aceste stadii ale displaziei sunt mai frecvent reversibile. Modificările în displazia gravă (stadiul III) mult mai rar se supun involuției și se apreciază ca precanceroase – precancer. Uneori este dificil de a le deosebi de carcinomul *in situ* ("cancer pe loc"). La această concluzie s-a ajuns în baza studierii materialului biopsiilor repetate în cancerul colului uterin, stomacului și altor organe.

COMPENSAREA

Compensarea este îndreptată spre corecția funcției alterate în cursul unei boli. Procesul de compensare cuprinde trei faze: de instalare (de formare), de consolidare și de epuizare. *Faza de instalare* a compensării (Strukov A.I., 1961), numită și faza de avarie (Meerson F.Z., 1973), se caracterizează prin includerea tuturor rezervelor structurale și modificarea metabolismului organului (sistemului) ca răspuns la acțiunea patogenă. În faza *de consolidare* posibilitățile compensatorii se manifestă cel mai complet: apare modificarea structurii și metabolismului organului (sistemului), care asigură funcția lui în condiții de suprasolicitare. Această fază poate să dureze destul de mult (de ex., valvulopatia cardiacă compensată, ciroza hepatică compensată). În dependență de multe condiții (vârsta pacientului, durata și gravitatea bolii, caracterul tratamentului etc.) se dezvoltă insuficiența capacităților compensatorii, ceea ce caracterizează faza de epuizare sau de decompensare (de ex., valvulopatia cardiacă

decompensată, ciroza hepatică decompensată). Trebuie de menționat, că desfășurarea optimală a reacției compensatoare și normalizarea funcțiilor alterate nu întotdeauna înseamnă însănătoșire, deseori prezentând doar perioada de evoluție latentă (ascunsă) a bolii, ceea ce se poate depista pe neașteptate în condiții nefavorabile pentru bolnav. Dezvoltarea fazelor de instalare, consolidare și epuizare (decompensare) a procesului compensator este condiționată de un sistem complex de acte reflexe ale sistemului

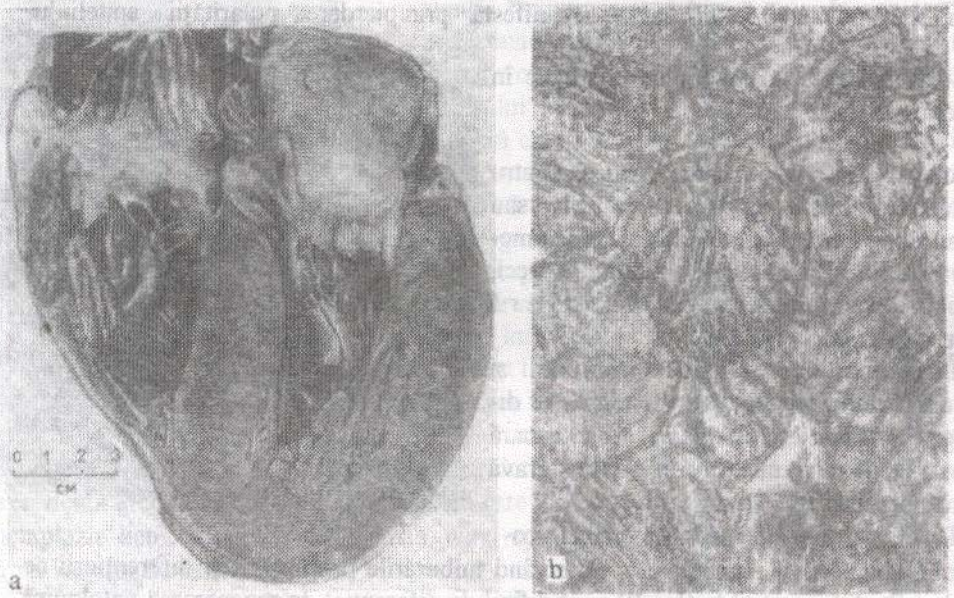


Fig. 91. Hipertrofie funcțională a ventriculului stâng al inimii.

a – aspect exterior; b – hiperplazia mitocondriilor în hipertrofia cordului. Investigație electronomicroscopică.

nervos, precum și de influențe umorale. În legătură cu aceasta în decompensare este foarte important de a căuta cauza ei nu numai în organul bolnav, dar și în afara lui, printre mecanismele care reglează activitatea organului respectiv.

Morfologic compensarea se manifestă în special prin hipertrofie. Totodată organele se măresc în dimensiuni, dar își păstrează configurația. Cavitatea organului sau se lărgește (hipertrofia excentrică), sau se micșorează (hipertrofia concentrică). În celulele organului hipertrofiat se observă modificări structural-funcționale, care reflectă creșterea intensității metabolismului. Activitatea intensă a organului hipertrofiat se datorează creșterii numărului de formațiuni intracelulare specifice; în unele cazuri acest proces se desfășoară în baza celulelor preexistente și duce la mărirea volumului lor (hipertrofia), în altele este însoțit de formarea celulelor noi (hiperplazie celulară).

Se disting două varietăți de hipertrofie compensatoare: de lucru (compensatoare) și vicariantă (de substituire).

Hipertrofia de lucru (compensatoare) se dezvoltă în urma efortului mărit al organului, însoțită de creșterea volumului (numărului) celulelor, care determină funcția lui specializată. Hipertrofia de lucru se poate observa în caz de suprasolicitare funcțională în condiții fiziologice (de ex., hipertrofia inimii și a musculaturii striate la sportivi și la persoanele ce practică munca fizică). În boli efortul crescut al organului

este necesar în cazul prezenței în el a unor defecte, care se compensează prin activitatea intensă a părților organului care și-au păstrat structura și funcția.

Hipertrofia de lucru se dezvoltă în inimă, tractul gastrointestinal, căile urinare și alte organe.

Hipertrofia inimii reprezintă un exempu clasic de hipertrofie compensatoare și atinge cel mai înalt grad în malformațiile cardiace congenitale și valvulopatiile dobândite, însoțite de stenoza orificiilor atrioventriculare și a tractelor vasculare eferente ale ventriculelor, în hipertensiunea arterială, îngustarea aortei, scleroza vaselor pulmonare etc. Hipertrofiei este supusă, în primul rând, porțiunea miocardului care îndeplinește efortul principal în condițiile date de tulburare a circulației sanguine (ventriculul stâng în valvulopatiile aortice, drept – în valvulopatia mitrală etc.). Masa inimii în acest caz poate să întreacă de 3-4 ori masa normală, atingând uneori 900-1000gr. Se măresc și dimensiunile inimii (fig.91, p.188). La baza hipertrofiei miocardului stă creșterea masei sarcoplasmei cardiomiocitelor, dimensiunilor nucleelor, numărului și mărimii miofibrilelor, mitocondriilor (v. fig.91), adică hiperplazia ultrastructurilor intracelulare. Volumul fibrelor musculare în acest caz se mărește. Paralel cu hipertrofia miocardului are loc hiperplazia structurilor fibrilare ale stromei, ramurilor vasculare intramurale, elementelor aparatului nervos al inimii. Așadar, la baza hipertrofiei miocardului stau procese, care se efectuează concomitent în fibrele musculare, stroma miocardului, sistemul lui vascular și aparatul nervos intramural. Fiecare din ele reprezintă o parte componentă a fenomenului "inimă hipertrofiată" și asigură parti-ciparea sa la desfășurarea și menținerea efortului crescut al inimii pe o perioadă îndelungată, uneori timp de mai mulți ani.

În hipertrofia compensată a miocardului dimensiunea longitudinală a inimii se mărește pe contul tractului eferent (de la baza valvulelor sigmoidale ale aortei până la punctul cel mai îndepărtat al apexului inimii); tractul aferent (de la apexul inimii până la locul inserției valvei posterioare a valvulei bicuspide) nu este modificat. Are loc dilatarea cavităților inimii, numită *activă compensatoare* sau *tonogenă*.

Dezvoltarea hipertrofiei compensatoare a inimii este favorizată nu numai de factorii mecanici, care împiedică circulația sângelui, dar și de acțiunile neuroumorale. Realizarea adecvată a hipertrofiei compensatoare necesită un nivel anumit al inervației inimii și al balanței hormonale în ce și constă esența biologică a hipertrofiei compensatoare a inimii, care asigură nivelul funcțional necesar al circulației sanguine și menținerea stării funcționale a organismului aproape de normă. Însă modificările morfologice ale miocardului în faza de compensare pot progresa, dacă nu va fi înlăturată cauza care le-a provocat. În cardiomiocitele hipertrofiate apar leziuni distrofice, în stroma miocardului – procese sclerotice; activitatea contractilă a miocardului se reduce, se dezvoltă *decompensarea cardiacă*, adică starea, în care mușchiul inimii nu este capabil să facă față în continuare efortului sporit. În decompensarea miocardului hipertrofiat are loc *dilatarea pasivă* (transversală) sau *miogenă* a cavității ventriculilor inimii.

La înlăturarea cauzei, care a determinat hipertrofia de lucru, procesul de hipertrofie poate fi reversibil, dacă nu s-a instalat decompensarea inimii; celulele musculare ale inimii își recapătă dimensiunile obișnuite. Această proprietate explică în primul rând rezultatele mai favorabile ale intervențiilor operative precoce pe cord în afecțiunile, însoțite de hipertrofia lui, în al doilea rând teza conform căreia oscilațiile numărului

ultrastructurilor intracelulare, produse datorită schimbului incontinuu al proceselor hiperplastice şi atrofice, sunt determinate şi reglate de gradul activităţii funcţionale, care se cere de la organ în fiecare moment dat.

Hipertrofia peretelui stomacului şi intestinului se dezvoltă mai sus de zona îngustării lumenului. Stratul muscular neted al pereţilor lor se hipertrofiază, iar capacitatea funcţională se păstrează. Lumenul cavităţii mai sus

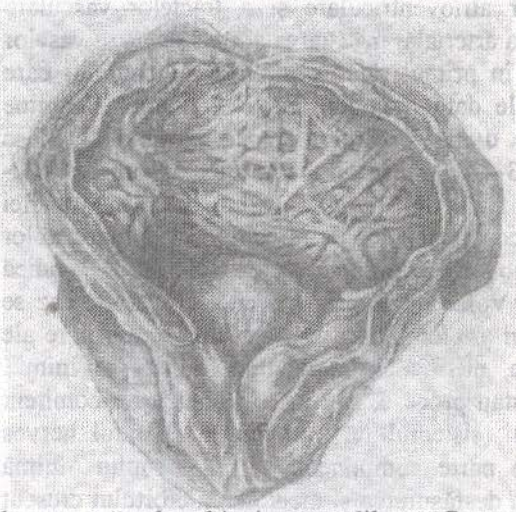


Fig. 92. Hipertrofia peretelui vezicii urinare.

de stenoză, de obicei, este dilatat. Peste o anumită perioadă de timp faza de compensare este urmată de decompensare din cauza insuficienţei stratului muscular hipertrofiat.

Hipertrofia peretelui vezicii urinare se întâlneşte în hiperplazia (adenomul) prostatei, care îngustează uretra (fig.92), alte dificultăţi de micţiune. Peretele vezicii urinare se îngroaşă, pe mucoasă se văd trabecule musculare (hipertrofie trabeculară).

Insuficienţa funcţională a muşchilor hipertrofiaţi duce la decompensare, dilatarea cavităţii vezicii.

Hipertrofia vicariantă (de substituire) se observă în cazul pierderii în legătură cu boala sau după o intervenţie chirurgicală a unuia din organele-perechi (plămâni, rinichi ş.a.). Compensarea funcţiei dereglate este asigurată prin efortul crescut al organului restant, care se supune hipertrofiei. După esenţa patogenică şi importanţa pentru organism *hipertrofia vicariantă* se aseamănă cu *hipertrofia regenerativă*. Un rol important în apariţia ei îl joacă complexul de influenţe reflexe şi umorale, ca şi în hipertrofia compensatoare.

SCLEROZA

Scleroza (de la gr.*sklerosis* – întărătură) se numeşte procesul patologic, care duce la durificarea difuză sau focală a organelor interne, vaselor, structurilor fibroconjunctive în legătură cu proliferarea excesivă a ţesutului conjunctiv matur dens. În scleroză ţesutul conjunctiv fibros înlocuieşte elementele parenchimatoase ale organelor interne

sau structurile specializate ale ţesutului conjunctiv, ceea ce duce la hipofuncţie, iar uneori şi la abolirea funcţiei organului sau ţesutului.

Scleroza moderată fără durificarea pronunţată a ţesutului se mai numeşte şi *fibroză*, deşi nu există o delimitare strictă a acestor noţiuni.

Pentru scleroza pronunţată cu deformarea şi restructurarea organului se foloseşte termenul "ciroză" (ciroza ficatului, ciroza plămânului). Focarul local de scleroză, care substituie un defect de plagă sau un focar de necroză, se numeşte *cicatrice*. Nu orice durificare a ţesutului este o scleroză. De ex., *calcinoza* (petrificarea) şi *hialinoza* ţesutului nu se referă la scleroză, deşi unii cercetători consideră, că hialinoză ocupă o poziţie intermediară între distrofie (vezi *Disproteinozele stromo-vasculare*) şi scleroză.

Clasificarea sclerozei ia în consideraţie etiologia şi patogeneza, morfogeneza şi eventualitatea reversibilităţii modificărilor sclerotice (Şehter A.B., 1981).

Ţinând cont de e t i o l o g i e ş i p a t o g e n e z ă procesele sclerotice se subîmpart în: 1) scleroza ca consecinţă a inflamaţiei productive cronice de origine infecţioasă, infecto-alergică sau imunopatologică, precum şi cauzată de corpi străini (pneumoconiozele, incapsulaţia); 2) scleroza ca urmare a dezorganizării sistemice (bolile reumatice, displaziile sistemice congenitale) sau locale (contractura Dupuytren, cheloidul) a ţesutului conjunctiv (vezi *Distrofiile stromo-vasculare – disproteinozele*); 3) scleroza de substituire ca rezultat al necrozei şi atrofiei ţesutului în urma tulburărilor de circulaţie sanguină şi metabolism, acţiunii factorilor fizici şi chimici; 4) formarea cicatricelor la vindecarea plăgilor şi defectelor ulceroase (vezi *Regenerarea*); 5) organizarea trombilor, hematoamelor, depozitelor fibrinoase, formarea aderenţelor, obliterarea cavităţilor seroase.

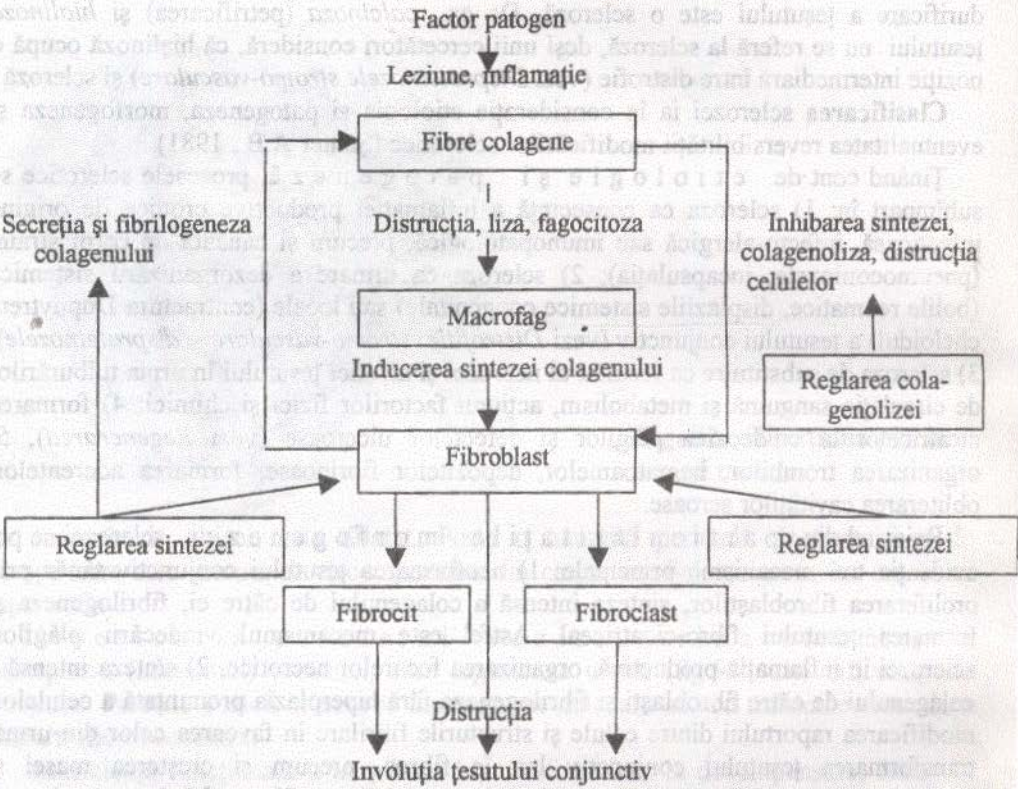
Reieşind din p a r t i c u l a r i t ă ţ i l e m o r f o g e n e z e i sclerozei se pot evidenţia trei mecanisme principale: 1) neoformarea ţesutului conjunctiv tânăr prin proliferarea fibroblaştilor, sinteza intensă a colagenului de către ei, fibrilogeneza şi formarea ţesutului fibro-cicatriceal. Astfel este mecanismul vindecării plăgilor, sclerozei în inflamaţia productivă, organizarea focarelor necrotice; 2) sinteza intensă a colagenului de către fibroblaşti şi fibrilogeneza fără hiperplazia pronunţată a celulelor, modificarea raportului dintre celule şi structurile fibrilare în favoarea celor din urmă, transformarea ţesutului conjunctiv lax în fibros, precum şi creşterea masei şi modificarea structurii ţesuturilor conjunctive specializate. Un astfel de mecanism al sclerozei are loc în dezorganizarea şi displazia ţesutului conjunctiv şi este caracteristic pentru scleroza de stază a organelor (fibroza de muscad a ficatului, induraţia brună a plămânilor); 3) scleroza în colapsul stromei ca rezultat al necrozei sau atrofiei parenchimului organelor interne (de ex., ciroza postnecrotică a ficatului).

Din punct de vedere al r e v e r s i b i l i t ă ţ i i procesele sclerotice se subîmpart în: 1) labile sau reversibile (după întreruperea acţiunii factorului patogen); 2) stabile sau parţial reversibile (autonom într-o perioadă îndelungată de timp sau sub acţiunea tratamentului); 3) progresante sau ireversibile.

Reglarea proliferării ţesutului conjunctiv în scleroză se efectuează atât de mecanismele centrale (neuroendocrine), cât şi locale (sistemele reglatoare). Sistemele reglatoare locale funcţionează în baza interacţiunilor celulelor ţesutului conjunctiv (fibroblaştilor, limfocitelor, macrofagilor, labrocitelor) între ele, cu colagenul, proteoglicanele şi celulele epiteliale (Serov V.V., Şehter A.B., 1981).

Aceste interacţiuni se efectuează cu ajutorul contactelor intercelulare, mediatorilor (limfochinele, monochinele, fibrochinele, mediatorii "duri"), precum şi a produselor de distrucţie a celulelor şi a substanţei intercelulare. Interacţiunile intercelulare sunt reglate după principiul feed-back (schema XV).

S c h e m a XV. **Reglarea proliferării ţesutului conjunctiv (după A.B. Şehter)**



TUMORILE

DATE GENERALE

Tumoarea, neoformaţiunea, blastomul (din grec. *blasto* – germen) este un proces patologic, caracterizat printr-o multiplicare impetuoasă (creştere) a celulelor; tulburările creşterii şi diferenţierii celulelor sunt condiţionate de modificările aparatului lor genetic. *Creşterea autonomă sau necontrolată* este una din particularităţile principale ale tumorii. Celulele tumorii obţin însuşiri neobişnuite, prin care diferă de celulele normale. *Atipia celulei* care se referă la structura, metabolismul, funcţia, componenţa antigenică, multiplicarea şi diferenţierea ei, este a doua particularitate principală a tumorii. Achiziţionarea de către celula tumorală a unor însuşiri noi, improprii celulei normale, poartă numirea de a n a p l a z i e (din grec. *ana* – prefix, care indică o acţiune inversă, şi *plasis* – formare) sau c a t a p l a z i e (din grec. *kata* – prefix, care indică o mişcare de sus în jos, şi *plasis* – formare).

Termenii "anaplazie" şi "cataplazie" nu sunt echivalenţi. Prin anaplazie se subînţelege dediferenţierea celulelor, obţinerea de către ele a calităţilor embrionare; în ultimii ani această noţiune este supusă criticii, deoarece s-a stabilit, că celulele tumorale dispun de o organizare ultrastructurală destul de înaltă şi sunt capabile la o diferenţiere specifică. Termenul "cataplazie" reflectă achiziţionarea de către celula tumorală doar a unor facultăţi deosebite, şi este termenul cel mai acceptat în literatura contemporană.

Tumoarea poate apărea în orice ţesut, orice organ, atât la om, cât şi la animale şi plante.

Datele epidemiologiei maladiilor oncologice atestă o incidenţă diferită a morbidităţii şi mortalităţii de tumori maligne în diferite ţări şi demonstrează dependenţa apariţiei tumorilor de factorii naturali, biologici, condiţiile mediului social, modul de viaţă, deprinderile uzuale ale anumitor grupuri de populaţie. După datele O.M.S. până la 90 % de tumori sunt condiţionate de acţiunea factorilor externi.

Conform datelor statistice numărul bolnavilor şi a defuncţilor de cancer creşte în toate ţările lumii. Cauza acestui fenomen rezidă atât în agravarea ecologiei omului, cât şi în îmbunătăţirea diagnosticării maladiilor oncologice, sistemul bine organizat de înregistrare a bolnavilor cu neoformaţiuni maligne, creşterea relativă în componenţa populaţiei a persoanelor de vârstă înaintată şi senilă.

Anual în lume se înregistrează aproximativ 5,9 mln de cazuri noi de cancer. Indicele în creştere al mortalităţii de neoformaţiuni maligne în ţările dezvoltate constituie 182 cazuri la 100000 de locuitori, în cele în curs de dezvoltare – 65 la 100000. Numărul cazurilor de deces în lume de cancer gastric constituie anual 575000, de cancer pulmonar – 600000, de cancer al glandei mamare – 250000. Nivelul morbidităţii şi mortalităţii oncologice în lume e foarte variabil. Cea mai înaltă morbiditate oncologică – de la 243,3 până la 361,1 cazuri la 100000 de oameni a fost înregistrată într-un şir de raioane ale Italiei, Franţei, Danemarcei, SUA, Braziliei.

În Europa după morbiditate şi mortalitate locul de lider îi revine cancerului pulmonar şi cancerului gastric. În SUA în structura morbidităţii la bărbaţi primele locuri le ocupă cancerul pulmonar, cancerul prostatei, intestinului gros şi rectal, la femei – cancerul glandei mamare, cancerul intestinului gros şi rectului, tumorile uterului. În ţările Asiei şi Africii o mare parte de tumori o constituie limfoamele maligne, cancerul hepatocelular şi rinofaringian.

În fosta Uniune Sovietică numărul absolut de bolnavi cu tumori maligne a constituit în a.1986 641000 (191,0 la 100000 de populaţie). Din 544200 de bolnavi 18 % aveau cancer gastric, 14,3 % pulmonar, 11,3% – al pielii, 7,4% – mamar. Din 371200 de decedaţi 23,7% erau bolnavi de cancer gastric, 18,5 % – cancer pulmonar, 5,4% – cancer mamar.

Tumorile sunt studiate de oncologie (din grec. *oncos* – tumoare). Anatomia patologică rezolvă atât probleme teoretice, cât şi practice (de diagnostic) ale oncologiei descrie structura tumorii, studiază cauzele apariţiei lor, histogeneza şi morfogeneza, elaborează sistematica (clasificarea) tumorilor, se ocupă de diagnosticul lor intravital şi postum, de stabilirea gradului de malignitate. Cu acest scop sunt utilizate toate metodele contemporane ale histologiei şi citologiei (fig.93, p.194).

STRUCTURA TUMORII. PARTICULARITĂŢILE CELULEI TUMORALE

Aspectul exterior al tumorii este divers. Ea poate avea formă de nodul, de pălărie de ciupercă sau de conopidă. Suprafaţa poate fi netedă, mamelonată sau papilară. Poate fi localizată în grosimea organului sau la suprafaţa lui. În unele cazuri ea invadează difuz organul (fig.94, p.194) şi atunci hotarele ei nu se conturează, în altelea e localizată pe suprafaţa organului (mucoasă) sub formă de polip (fig.95,

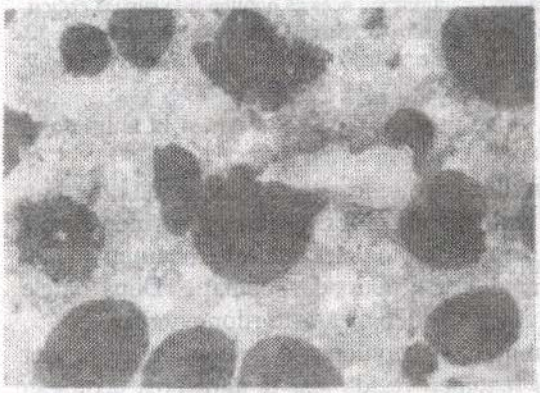


Fig. 93. Celule atipice, punctat din tumoare canceroasă.

p.194) În organele compacte tumoarea poate proemina pe suprafață, invada și distruge capsula acestuia, eroda vasele, din care cauză apar hemoragii interne. Deseori tumoarea se necrozea-ză și se exulcerează (*ulcerație canceroasă*). Pe secțiune tumoarea are aspectul unui țesut omogen, de obicei alb-cenușiu sau roz-cenușiu, amintind uneori carnea de pește. În unele cazuri țesutul tumoral e pestriț în legătură cu prezența hemoragiilor, focarelor de necroză; tumoarea poate avea și structură fibrilară. În unele organe (de ex., în ovare) tumoarea poate avea structură chistică.

D i m e n s i u n i l e tumorii sunt diverse și depind de viteza și durata creșterii ei, origine și localizare; c o n s i s t e n ț a depinde de predominarea în tumoare a parenchimului sau a stromei: în primul caz ea e moale, în al doilea – densă.

M o d i f i c ă r i s e c u n d a r e din tumoare sunt focarele de necroză și hemoragii, inflamație, mixomatoză și depuneri de calciu (petrificare). Uneori aceste modificări se produc în legătură cu aplicarea radioterapiei și chimioterapiei.

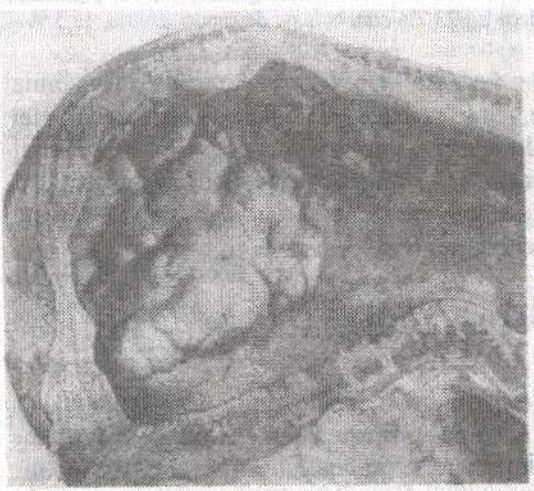


Fig. 94. Creștere difuză a tumorii maligne (carcinomului) în peretele stomacului.

Fig. 95. Tumoare pe peduncul în formă de polip.

Structura microscopică a tumorii se distinge printr-o mare diversitate, însă toate tumorile au unele trăsături structurale comune: sunt constituite din parenchim şi stromă, raportul dintre care poate varia considerabil.

Parenchimul tumorii este constituit din celule, care caracterizează forma dată de tumoare, ele determinând şi specificitatea morfologică a tumorii. Stroma tumorii este alcătuită din ţesut conjunctiv al organului, în care s-a dezvoltat, şi din celulele tumorii însăşi.

Între parenchimul şi stroma tumorii există corelaţii complexe, particularităţile parenchimului tumorii determinând în mare măsura caracterul stromei ei. Celulele tumorale pe măsura multiplicării lor induc proliferarea fibroblaştilor, sinteza de către ei a componenţilor stromei. Această particularitate a celulelor tumorale este determinată de calităţile lor genetice, fiind exprimată diferit în tumori de structură histologică diferită, ceea ce explică diversitatea cantitativă a structurilor fibrilare în stroma diferitelor tumori. Celulele parenchimului tumorii nu numai că induc activitatea fibroblaştilor, dar şi ele însăşi pot elabora substanţa intercelulară a stromei, sau matricea extracelulară (de exemplu, colagenul de tip IV al membranelor bazale). Celulele tumorale mai produc o substanţă specifică de natură proteică – angiogenina, care stimulează formarea capilarelor în stroma tumorii.

Majoritatea tumorilor după structură amintesc un organ, adică au parenchim şi stromă exprimată în mod diferit. Astfel de tumori se numesc *organoide*. În unele tumori, îndeosebi nediferenţiate, predomină parenchimul, stroma fiind slab dezvoltată şi constând doar din vase cu pereţi subţiri şi capilare. Astfel de tumori se numesc *histioide*. Ele se disting prin creştere rapidă şi necrotizare timpurie. Într-un şir de cazuri în tumoare predomină stroma, celule parenchimatoase fiind puţine la număr. Drept exemplu poate servi *cancerul schiros sau schirul*.

Tumorile, structura cărora corespunde structurii organului (ţesutului), în care ele se dezvoltă, se numesc *omoloage*. Tumorile a căror structură celulară diferă de structura organului (ţestului) în care iau naştere, se numesc *tumori heteroloage*. Tumorile omoloage sunt mature, diferenţiate, cele heteroloage – imature, puţin diferenţiate sau nediferenţiate. Tumorile, apărute în urma heterotopiilor, adică a dislocărilor embrionare, se numesc *heterotopice* (de exemplu, tumoarea din ţesut osos în peretele uterului sau în plămân).

Atipia morfologică a tumorii poate fi tisulară şi celulară.

Atipia tisulară se caracterizează prin tulburarea interrelaţiilor tisulare, proprii organului dat. Se au în vedere modificarea formei şi dimensiunii structurilor epiteliale, raportului dintre parenchim şi stromă în tumorile epiteliale (în deosebi glandulare); grosimea diferită a structurilor fibrilare (conjunctive, de musculatură netedă etc.), amplasamentul lor haotic în tumorile de geneză mezenchimală. Atipia tisulară este deosebit de caracteristică pentru tumorile mature, benigne.

Atipia celulară la nivelul microscopului optic se manifestă prin polimorfismul, sau, viceversa, monomorfismul celulelor, nucleelor şi nucleolelor, hipercromia nucleelor (fig.96, p.196), poliploidie, modificarea indicelui nucleo-citoplasmatic în favoarea nucleelor în legătură cu mărirea lor, apariţia mitozelor multiple.

Gradul de manifestare al atipiei celulare poate fi diferit. Uneori ea este atât de pronunţată, încât celulele tumorale după aspectul exterior nu mai seamănă cu celulele

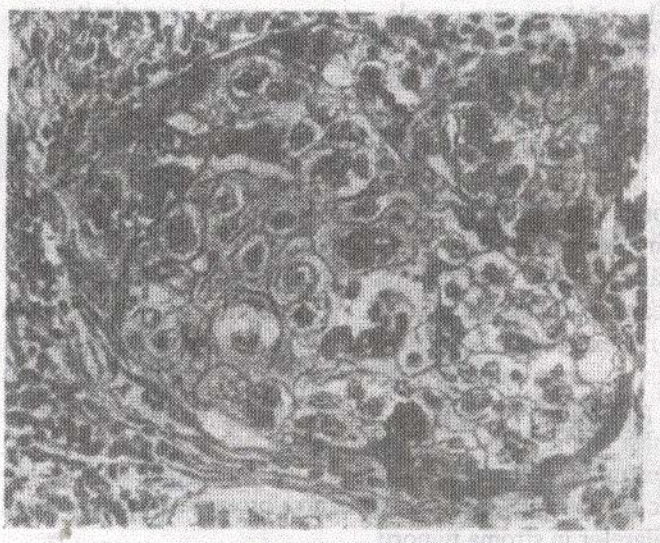


Fig. 96. Atipia celulară şi polimorfismul tumorii.

ţesutului sau organului de origine. Când cataplazia morfologică atinge gradul maxim, structura tumorii se simplifică şi ea devine monomorfă. Astfel se explică asemănarea tumorilor anaplastice ale diferitelor organe.

O manifestare importantă a atipiei morfologice a celulei tumorale este p a t o l o g i a m i t o z e i. S-a stabilit, că în celulele tumorii este dereglată producerea keilonilor, care în condiţii normale reglează activitatea mitotică a celulelor şi acţionează ca inhibitori ai diviziunii celulare. Patologia mitozei în celulele tumorale confirmă influenţa factorilor oncogeni asupra aparatului genetic celular, ceea ce şi determină creşterea nereglată a tumorii.

Atipia celulară e caracteristică pentru tumorile imature, maligne.

Atipia ultrastructurală, depistată la examen electronomicroscopic, se manifestă prin mărirea numărului de ribozomi legaţi nu numai de membranele reticulului endoplasmatic, dar şi amplasaţi liber sub formă de rozete şi lanţuri, modificarea formei, dimensiunii şi localizării mitocondriilor (fig.97, p.197), apariţia mitocondriilor anormale. Heterogenitatea funcţională a mitocondriilor este nivelată de mitocondriile cu activitate joasă sau negativă a citocromoxidazei. Citoplasma e săracă, nucleul mare cu distribuirea difuză sau marginală a cromatinei. Se depistează numeroase contacte de membrană ale nucleului, mitocondriilor şi reticulului endoplasmatic, care într-o celulă normală se evidenţiază extrem de rar. O expresie a atipiei celulare la nivel ultrastructural sunt şi celulele-hibrizi (fig.98, p.197). Printre celulele nediferenţiate atipice pot fi celule-stem, celule-semistem şi celule-precursoare.

La examen electronomicroscopic se pune în evidenţă nu numai atipia ultrastructurală, dar şi *diferenţierea specifică a celulelor tumorale*, ce poate avea un grad diferit de manifestare – înaltă, moderată şi joasă.

La un g r a d î n a l t de diferenţiere în tumoare se depistează câteva tipuri de celule tumorale diferenţiate (de exemplu, pneumocite de tipul I şi II, celule ciliate sau mucoase în tumoarea malignă a plămânului). La d i f e r e n ţ i e r e m o d e r a t ă se relevă unul din tipurile de celule tumorale sau

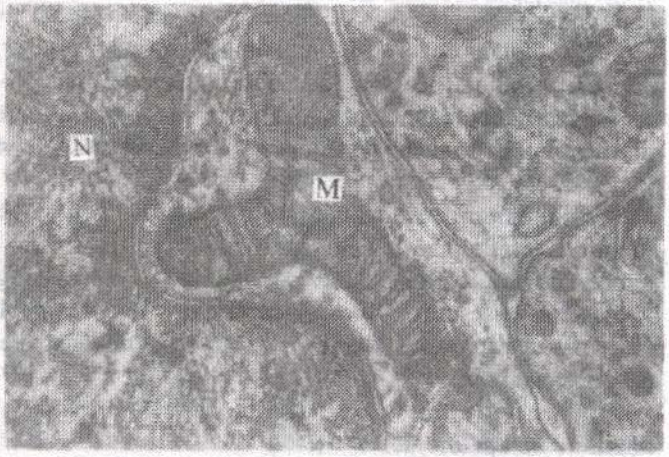


Fig. 97. Atipie ultrastructurală a celulei tumorale.
M – mitocondrii. N – nucleu. X 30000.

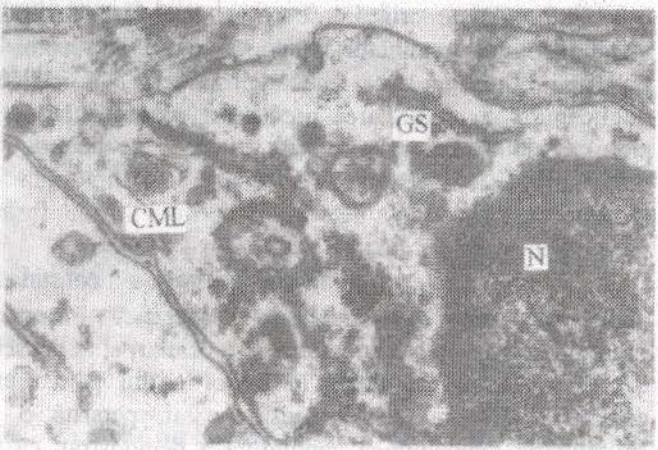


Fig. 98. Celulă-hibrid (carcinom pulmonar). Sunt prezente semnele distinctive ale celulei endocrine (granule de secreţie – GS) şi ale pneumocitului de tipul II (corpusculi osmiofili multilamelari – CML),
N – nucleu. X 12500.

celule-hibrizi (de exemplu, numai pneumocite sau numai celule mucoase în tumoarea canceroasă a plămânului, uneori celule-hibrizi, care au semne ultrastructurale tipice atât pneumocitelor, cât şi celulelor mucoase – vezi fig.98). La o diferenţiere joasă în tumoare se disting doar unele semne ultrastructurale de diferenţiere într-un număr mic de celule.

Grupul de celule tumorale diferenţiate, puse în evidenţă în cadrul examenului electronomicroscopic, este neomogen şi după gradul de manifestare a semnelor ultrastructurale specifice – semnele de diferenţiere: unele celule ale tumorii nu diferă cu nimic de elementele normale de acelaşi tip, altele – au doar numai unele semne specifice, care permit de a stabili apartenenţa celulei tumorale la un anumit tip.

Stabilirea gradului de diferenţiere a celulei tumorale la examen electronomicroscopic are o mare importanţă în diagnosticul diferenţial al tumorilor. Analiza ultrastructurală a celulelor tumorale arată, că în tumoarea imatură cu un grad înalt de malignitate, predomină celule nediferenţiate de tipul celulelor-stem, semistem şi precursoare. Creşterea numărului de celule diferenţiate în tumoare şi a gradului lor

de diferenţiere indică maturizarea evolutivă a tumorii şi scăderea gradului ei de malignitate.

Atipia biochimică a ţesutului tumoral se manifestă printr-o serie de particularităţi ale metabolismului, care îl deosebesc de cele normale. S-a stabilit (Şapot V.S.,1977), că spectrul caracteristicelor biochimice ale fiecărei tumori este irepetabil şi include diferite combinări ale abaterilor de la normă. O astfel de variabilitate a tumorii maligne este firească.

Ţesutul tumorii e bogat în colesterol, glicogen şi acizi nucleici. În el procesele glicolitice predomină asupra celor oxidative, se conţin puţine sisteme fermentative aerobe, adică citocromoxidaze şi catalaze. Glicoliza exagerată duce la acumularea de acid lactic în ţesuturi. Această particularitate a metabolismului tumorii accentuează asemănarea ei cu ţesutul embrionar, în care, de asemenea, predomină fenomenele de glicoliză anaerobă.

Problemele ce ţin de anaplazia biochimică a tumorilor sunt expuse mai detaliat în cursul de fiziopatologie.

Atipia histochimică (Kraevski N.A., Raihlin N.T., 1967) reflectă particularităţile biochimice ale tumorii. Ea se caracterizează prin modificarea în celula tumorală a metabolismului proteinelor, şi, mai cu seamă, a grupelor lor funcţionale (sulfhidrilice şi bisulfitice), acumularea nucleoproteidelor, glicogenului, lipidelor, glicozaminoglicanilor şi modificarea proceselor oxidoreductorii. Tabloul modificărilor histochimice ale celulelor în diferite tumori este heterogen şi fiecare tumoare în plan histochimic este irepetabilă. Pentru o serie de tumori au fost depistaţi fermenţi specifici (fermenţi-marcheri), s-a determinat "p r o f i l u l f e r m e n t a t i v", caracteristic pentru tipul dat de tumoare.

Astfel, în celulele carcinomului prostatic s-a constatat o activitate înaltă a fosfatazei acide, esterazei şi λ-exonucleazei nespecifice – fermenţi, proprii epiteliului acestui organ în normă. În carcinomul hepatocelular, spre deosebire de cel colangiocelular, se depistează aminopeptidaza; în tumorile din partea exocrină a pancreasului, spre deosebire de tumorile din insulele lui, persistă o activitate înaltă a esterazei. Investigaţia histochimică cantitativă a demonstrat, că formele de cancer pulmonar, gastric şi mamar echivalente din punct de vedere histologic şi după gradul de diferenţiere se deosebesc prin activitatea unor fermenţi (oxidoreductaze).

Atipia antigenică a tumorii reflectă conţinutul specific de antigeni, proprii numai tumorii date. Printre a n t i g e n i i t u m o r a l i se disting (Abelev G.I., 1974): antigenii tumorilor virale; antigenii tumorilor cauzate de cancerigeni; izoantigeni de tip transplantaţional; antigeni embrionari; antigeni heteroorganici.

Antigenii tumorilor virale sunt determinaţi de genomul virusurilor ce conţin ADN şi ARN, însă aparţin celulei tumorale. Aceştea sunt antigenii nucleari membranari identici pentru orice tumoare, cauzată de virusul dat. *Antigenii tumorilor, cauzate de cancerigeni* sunt individuali după purtătorii tumorii şi caracterul ei. *Izoantigenii de tipul celor de transplantare* se depistează în tumorile induse de oncornavirusuri (leucoze, carcinomul glandei mamare ş.a.). *Antigenii embrionari* sunt antigenii tumorii, specifici pentru stadiile embrionare de dezvoltare a organismului şi care lipsesc în perioada postnatală. Din acest grup fac parte: α_1 – fetoproteina, depistată mai ales în celulele carcinomului hepatocelular şi ale celui embrionar al testiculului; α_2 – fetoproteina, depistată la copii în neuroblastom şi limfomul maligh; antigenul carcinoembrionar, depistat în carcinomul intestinului sau al pancreasului. Antigenii embrionari se relevă nu numai în tumoare, dar şi în sângele bolnavilor. *Antigenii heteroorganici* sunt antigeni organospecifici, care nu corespund organului, în care se dezvoltă tumoarea (de exemplu, apariţia

antigenului specific renal în carcinomul hepatic sau, viceversa, antigenului hepatic în carcinomul renal). Pe lângă antigenii nespecifici celulele tumorale conţin şi antigeni tipici de specie, organospecifici şi alţi antigeni.

În tumorile maligne nediferenţiate se produce o *simplificare antigenică*, care, ca şi apariţia antigenilor embrionari, este o reflectare a cataplaziei celulei tumorale. Depistarea în tumoare a antigenilor tipici şi atipici cu ajutorul metodelor imunohistochimice (inclusiv cu utilizarea anticorpilor monoclonali) asigură diagnosticul diferenţial şi stabilirea histogenezei tumorii.

Caracterele funcţionale ale celulei tumorale, care reflectă specificitatea tisulară şi organică, depind de gradul de cataplazie morfologică şi biochimică (histochimică). Tumorile mai diferenţiate păstrează particularităţile funcţionale ale celulelor ţesutului de origine. De exemplu, tumorile derivate din celulele insulelor Langerhans secretă insulină; tumorile suprarenalelor, hipofizei anterioare secretă o cantitate mare de hormoni respectivi şi dau sindroame clinice caracteristice, care permit de a suspecta prezenţa leziunii tumorale a acestor glande endocrine. Tumorile din hepatocite secretă bilirubină şi sunt adesea colorate în verde. Celulele tumorale puţin diferenţiate şi nediferenţiate pot pierde facultatea de a exercita funcţia ţesutului (organului) de origine, totodată mucogeneza persistă uneori în celulele canceroase anaplaziate (de exemplu, cele ale stomacului).

Deci principalele caractere fenotipice ale celulei tumorale dintr-o neoformaţiune malignă sunt: celula tumorală într-o măsură sau alta e agresivă (creştere infiltrativă), necomunicativă (pierderea contactelor intercelulare, ieşirea celulelor din complexe etc.), însă pe deplin autonomă. Ea poate atinge un grad diferit de diferenţiere, funcţionând cu diferite abateri de la normă, uneori minimale.

CREŞTEREA TUMORII

În funcţie de gradul de diferenţiere a tumorii se disting trei variante de creştere ale acesteia: expansivă, prin apoziţie, infiltrativă (invazivă).

În *creşterea expansivă* tumoarea creşte concentric, deplasând ţesuturile vecine. Elementele parenchimatoase ale ţesutului circumiacent tumorii se atrofiază, se dezvoltă colapsul stromei şi tumoarea se înconjoară cu o pseudocapsulă. Creşterea expansivă a tumorii e lentă, fiind caracteristică pentru tumorile mature, benigne. Unele tumori maligne(carcinomul renal, tiroidian, fibrosarcomul ş.a.) pot creşte expansiv.

Creşterea prin apoziţie a tumorii se produce pe contul transformării neoplazice a celulelor normale în tumorale, fenomen observat în câmpul tumoral (vezi *Morfogeneza tumorilor*).

În *creşterea infiltrativă (invazivă)* celulele tumorale invadează ţesuturile din jur şi le distrug (*creşterea distructivă*). Invazia se produce, de obicei, în direcţia de rezistenţă minimă prin spaţiile intertisulare, de-a lungul fibrelor nervoase, vaselor sanguine şi limfatice. Complexele de celule tumorale distrug pereţii vaselor, pătrund în circulaţia sanguină şi limfatică, infiltrează ţesutul conjunctiv lax. Dacă în calea tumorii se întâlneşte capsula organului, vreo membrană şi alte ţesuturi dense,

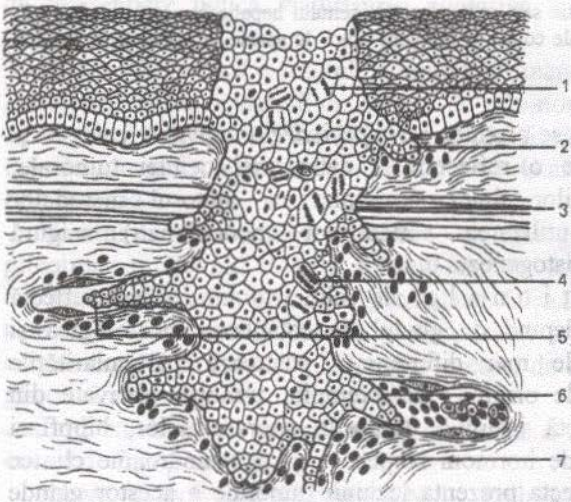


Fig. 99. Schema creşterii infiltrative (invazive) a tumorii canceroase.

1 – atipia şi polimorfismul celulelor; 2 – creştere infiltrativă; 3 – invadarea ţesuturilor subiacente; 4 – mitoze atipice; 5 – invadarea vaselor limfatice metastaze limfatice; 6 – invadarea vaselor sanguine – metastaze hematogene; 7 – inflamaţie perifocală.

atunci celulele tumorale se răspândesc la început pe suprafaţa lor, apoi, invadând capsula şi membranele, pătrund în adâncul organului (fig.99). Limitele tumorii la creşterea ei infiltrativă nu se pot determina cu precizie. Creşterea infiltrativă a tumorii este caracteristică pentru tumorile imature, maligne.

În raport cu *lumenul unui organ cavitar* creşterea tumorii poate fi endofită şi exofită. *Creşterea endofită* este o creştere infiltrativă a tumorii în profunzimea peretelui organului. În acest caz pe suprafaţa mucoasei tumoarea (spre exemplu, a stomacului, vezicii urinare, bronhiei, intestinului) poate fi aproape imperceptibilă şi doar pe secţiunea peretelui se vede că el este invadat de tumoare. *Creşterea exofită* este o creştere expansivă a tumorii în lumenul organului (de exemplu, a stomacului, vezicii urinare, bronhiei, intestinului). Tumoarea în acest caz poate ocupa o parte considerabilă din cavitatea organului, unindu-se cu peretele prin picioruş.

În funcţie de numărul focarelor de apariţie a tumorii distingem *creşterea unicentrică* (un focar) şi *multicentrică* (focare multiple) a tumorilor.

TUMORILE BENIGNE ŞI MALIGNE

În funcţie de particularităţile comportării clinicomorfologice tumorile se împart în: 1) benigne; 2) maligne; 3) tumori cu creştere distructivă locală.

Tumorile benigne, sau mature sunt alcătuite din celule diferenţiate în aşa măsură, încât întotdeauna se poate determina ţesutul din care ele cresc (*tumori omoloage*). Pentru astfel de tumori este caracteristică atipia tisulară, creşterea expansivă şi lentă. Tumoarea, de obicei, nu exercită o acţiune generală asupra organismului şi, de regulă, nu dă metastaze. În legătură cu particularităţile localizării (encefal, măduva spinării) tumorile benigne uneori pot deveni periculoase. Tumorile benigne se pot maligniza (din. lat. *malignum* – malign).

Tumorile maligne sau imature sunt constituite din celule puţin diferenţiate sau nediferenţiate; ele pierd asemănarea cu ţesutul (organul) de origine (*tumori heteroloage*). Pentru astfel de tumori este caracteristică atipia celulară, creşterea

infiltrativă şi rapidă. Se disting tumori diferenţiate (înalt-, moderat şi slab diferenţiate) – mai puţin maligne şi nediferenţiate – de o malignitate mai pronunţată. Stabilirea gradului de diferenţiere, deci şi a gradului de malignitate a tumorii, are o mare importanţă prognostică.

Tumorile maligne dau metastaze, recidivează, exercitând asupra organismului influenţă locală şi generală.

Metastazarea se manifestă prin pătrunderea celulelor tumorale în vasele sanguine şi limfatice, formarea embolilor tumorali, vehiculaţi cu torentul sanguin şi limfatic de la nodulul principal, cu reţinerea lor în capilarele organelor sau în ganglionii limfatici, unde se şi înmulţesc. Astfel apar *metastaze*, sau *noduli tumorali secundari*, în ficat, plămâni, encefal, ganglionii limfatici şi alte organe. Formarea metastazelor nu poate fi redusă doar la obturarea capilarelor cu emboli tumorali. Un rol important în dezvoltarea lor au particularităţile celulelor tumorale, manifestată prin prezenţa la aceeaşi tumoare a fenotipurilor de celule cu "metastazicitate înaltă" şi a fenotipurilor de "celule nemetastazante". Pentru "selectarea" organului pentru metastazare celulele tumorale folosesc sistemul receptor, cu ajutorul căruia percep în timpul circulaţiei "afinitatea organospecifică" a patului vascular sanguin sau limfatic.

Metastazele pot fi hematogene, limfogene, prin implantare şi mixte. Pentru unele tumori maligne (de exemplu, sarcoame) sunt caracteristice *metastazele hematogene*, pentru altele (de exemplu, cancer) – *limfogene*. *Metastazarea prin implantare* (de contact) caracterizează răspândirea celulelor tumorale pe seroasele adiacente ale nodulului tumoral.

În metastaze tumoarea are aceeaşi structură, ca şi în nodulul de bază. Celulele metastazei pot produce aceleaşi secreţii şi increţii, ca şi celulele nodulului tumoral principal. Însă în metastaze celulele tumorale pot deveni mai mature, sau, viceversa, pot căpăta un grad mai înalt de cataplazie în comparaţie cu nodulul primar al tumorii. În astfel de cazuri e foarte greu de a stabili originea şi localizarea nodulului primar al tumorii după structura histologică a metastazei. În metastaze adesea apar modificări secundare (necroză, hemoragii ş.a.). Nodulii metastatici cresc de regulă mai repede decât nodulul tumoral principal şi, de aceea, adesea sunt mai mari decât acesta.

Timpul necesar pentru dezvoltarea metastazei este diferit. În unele cazuri metastazele apar foarte repede, îndată după nodulul primar, alteori – peste câţiva ani după apariţia acestuia. Sunt posibile metastaze tardive sau latente, care apar peste 7-10 ani după extirparea radicală a nodulului tumoral primar. Astfel de metastaze sunt deosebit de caracteristice pentru carcinomul glandei mamare.

Recidiva tumorii prezintă apariţia ei pe acelaşi loc după extirparea chirurgicală sau tratamentul cu raze. Tumoarea în acest caz se dezvoltă din celule tumorale izolate, rămase în regiunea câmpului tumoral. Recidivele tumorii pot apărea şi din metastazele limfogene proximale, neextirpate în timpul operaţiei.

Influenţa tumorii asupra organismului poate fi locală şi generală. Influenţa locală a tumorii depinde de caracterul ei: tumoarea benignă doar compresionează ţesuturile circumiacente şi organele învecinate, cea malignă – le distruge, duce la sechele grave. Influenţa generală asupra organismului este deosebit de caracteristică pentru tumorile maligne. Ea se manifestă prin tulburări metabolice, dezvoltarea caşexiei (caşexie canceroasă).

Tumorile cu creştere distructivă locală ocupă aparent o poziţie intermediară între cele benigne şi maligne: au semne de creştere infiltrativă, dar nu metastazează.

MORFOGENEZA TUMORILOR

Morfogeneza tumorilor poate fi divizată în stadiul de modificări pretumorale şi stadiul de formare şi de creştere a tumorii.

Modificările pretumorale în majoritatea covârşitoare a cazurilor precedează dezvoltarea tumorii, însă e posibilă şi dezvoltarea unei tumori maligne de novo, "pe neaşteptate", fără modificări pretumorale.

Depistarea modificărilor pretumorale este foarte importantă, deoarece ea permite de a evidenţia grupele de "risc sporit" în ce priveşte dezvoltarea tumorilor de diversă localizare, de a preîntâmpina apariţia tumorii şi de a efectua diagnosticul ei precoce.

Printre modificările pretumorale morfologii remarcă aşa-numitele modificări de fond, manifestate prin distrofie, atrofie şi scleroză, hiperplazie, metaplazie, displalzie. Focarele de hiperplazie, metaplazie şi displazie sunt considerate procese *pretumorale propriu-zise.* Cea mai mare importanţă se acordă în ultimul timp *displăziei.*

Stările precanceroase se împart în precancer obligatoriu şi facultativ. *Precancerul obligatoriu,* adică precancerul, care aproape totdeauna se termină cu dezvoltarea cancerului, de cele mai multe ori ţine de predispoziţia ereditară şi anume polipoza congenitală a intestinului gros, xeroderma pigmentozum, neurofibromatoza (boala Recklinghausen), neuroblastomul retinei ş.a. *Precancer facultativ* sunt procesele hiperplazice-displazice, cât şi unele disembrioplazii. Se mai distinge aşa-numita *perioada latentă a cancerului,* adică perioada de existenţă a precancerului până la dezvoltarea cancerului. Durata acestei perioade pentru tumori de diversă localizare este diferită, având uneori o durată de până la 30-40 ani. Noţiunea de "perioadă latentă a cancerului" e acceptabilă doar pentru precancerul obligatoriu.

Formarea tumorii, sau trecerea modificărilor pretumorale în tumoare, este studiată insuficient. Pe baza datelor experimentale se poate presupune următoarea schemă de dezvoltare a tumorii: a) dereglarea procesului regenerativ; b) modificări pretumorale, caracterizate prin hiperplazie şi dispalzie; c) malignizarea stadială a celulelor proliferante; d) apariţia primordiului tumoral; e) progresia tumorii. Această schemă este analoagă schemei lui L.M.Şabad.

În ultimul timp capătă o răspândire tot mai largă teoria " câmpului tumoral", elaborată de V.Willis (1953), care dezvăluie caracterul stadial al dezvoltării tumorii. Conform acestei teorii în organ apar multiple puncte de creştere – proliferate focale, care şi constituie "câmpul tumoral". Totodată transformarea tumorală (malignizarea) a proliferatelor focale are loc consecvent din centru spre periferie până la fuzionarea focarelor de malignizare într-un singur nodul tumoral; însă e posibilă şi creşterea primară-multiplă. După cum se vede, teoria lui Willis preconizează în perioada de formare a tumorii creşterea ei apoziţională, adică transformarea celulelor netumorale în tumorale şi proliferarea acestora. După ce "câmpul tumoral este consumat" tumoarea creşte "din sine însuşi". Această teorie este discutabilă.

Rolul interdependenţei dintre epiteliu şi ţesutul conjunctiv în formarea tumorii este indiscutabil şi V.G.Garşin (1939) a demonstrat, că creşterea epiteliului este determinată

de starea structural-funcţională a ţesutului conjunctiv subiacent. În condiţii normale epiteliul niciodată nu invadează ţesutul conjunctiv matur, dar numai se aşterne pe el. Infiltrarea ţesutului subiacent de către epiteliu se observă numai în caz de dezmembrare a sistemului epiteliu-ţesut conjunctiv.

HISTOGENEZA TUMORILOR

Histogeneza tumorii prevede stabilirea genezei ei tisulare.

Elucidarea histogenezei tumorii are o mare importanţă practică nu numai pentru diagnosticul morfologic corect al tumorii, dar şi pentru alegerea şi prescrierea unui tratament argumentat. Este cunoscut că tumorile de diversă geneză tisulară manifestă o sensibilitate diferită faţă de terapia actinică şi preparatele chimioterapice.

Histogeneza tumorii şi structura histologică a tumorii nu sunt noţiuni echivalente. După structura histologică tumoarea se poate asemăna cu un ţesut. Aceasta se explică prin eventualitatea unei variabilităţi considerabile a structurii celulei în oncogeneză, ca o reflectare a cataplaziei morfologice.

Histogeneza tumorii se stabileşte cu ajutorul studierii morfologice a structurii şi a comparării celulelor tumorii cu diferite etape ale dezvoltării ontogenetice a celulelor organului sau ale ţesuturilor, în care s-a dezvoltat tumoarea dată. În tumorile constituite din celule diferenţiate histogeneza se stabileşte relativ uşor, deoarece se păstrează o asemănare vădită a celulelor tumorale cu celulele ţesutului sau organului, din care s-a dezvoltat tumoarea. În tumorile din celule nediferenţiate, ce şi-au pierdut asemănarea cu celulele ţesutului sau organului de origine, este foarte greu de stabilit histogeneza, iar uneori chiar imposibil. De aceea mai există încă tumori de histogeneză nestabilită, deşi numărul acestor tumori se reduce graţie utilizării metodelor noi de investigaţie. Datele microscopiei electronice şi ale investigaţiilor pe cultură de ţesuturi arată că celulele organismului supuse transformării tumorale nu-şi pierd caracterele specifice formate în filo- şi ontogeneză.

Tumoarea apare, de obicei, în acele sectoare ale ţesuturilor şi organelor, unde în timpul regenerării se desfăşoară cea mai intensivă multiplicare a celulelor – în aşa-numitele *centre proliferative de creştere.* Aici se întâlnesc celule mai puţin diferenţiate (elemente cambiale – celule-stem, semistem, blaşti, celule-precursoare) şi mai frecvent apar condiţii pentru dezvoltarea displaziei celulare cu transformare ulterioară în tumoare. Astfel de centre se observă în ţesutul perivascular, în zona bazală a epiteliului pluristratificat pavimentos, în criptele mucoaselor. Sursă de dezvoltare a tumorii pot fi porţiunile de metaplazie a epiteliului. Uneori tumoarea apare din primordii tisulare, detaşate în embriogeneză, din distopii tisulare.

În funcţie de proveniența din derivatele diferitelor foiţe embrionare tumorile se împart în *endo-* , *ecto-* şi *mezodermice.* Tumorile, constituite din derivatele a două sau trei foiţe embrionare, se numesc *mixte* şi se referă la grupul teratoamelor şi teratoblastoamelor (din grec. *teratos* – monstru). La formarea tumorilor persistă *legea productivităţii specifice a ţesuturilor,* adică tumoarea epitelială se dezvoltă numai din epiteliu, musculară – din muşchii netezi sau striaţi, nervoasă – din diferite celule ale sistemului nervos, osoasă – din ţesutul osos etc.

PROGRESIA TUMORILOR

L.Foulds în a.1969, folosind datele oncologiei experimentale, a elaborat teoria progresiei tumorilor. Conform acestei teorii tumoarea este o formaţiune, care progresează continuu trecând stadii calitativ distincte, care prezintă modificări ireversibile, transmise ereditar, ale unuia sau a câtorva semne manifestate clar. Caracterele tumorale se dobândesc stadial, ca urmare a schimbării unei populaţii celulare cu alta, pe cale de selectare a clonurilor de celule sau a mutaţiei celulelor tumorale. Astfel se creează condiţii pentru o autonomie tot mai mare a celulelor şi o adaptare maximă a lor la mediu.

Conform teoriei progresiei tumorilor durata stadiilor, unele proprietăţi aparte caracteristice tumorii maligne, pot varia considerabil, pot apărea independent una de alta, şi crea diferite combinaţii de semne (*progresia independentă a diferitelor semne ale tumorii*). Unul şi acelaşi tip de tumoare nu atinge rezultatul final pe una şi aceeaşi cale: unele tumori îşi capătă caracterele definitive dintr-o dată (cale directă), altele – parcurg o serie de stadii intermediare (cale indirectă) – *pe parcursul progresiei se produce selectarea căii alternative de dezvoltare.* În acest caz dezvoltarea tumorii pe calea progresiei *niciodată nu poate fi considerată încheiată.*

Conform teoriei progresiei tumorilor neoformaţiunile benigne reprezintă una din fazele progresiei, care nu întotdeauna se realizează sub formă de tumoare malignă. De aceea tumorile benigne se împart în tumori cu risc sporit şi minimal de malignizare. Independenţa progresiei diferitelor caractere ale tumorii permite de a explica imprevizibilitatea comportamentului tumorii, de exemplu, prezenţa metastazelor în tumori histologic benigne cu creştere invazivă. Deci, într-o serie de cazuri, în anumite tumori poate apărea independenţa relativă a unor astfel de semne ale tumorii ca atipia celulară, creşterea invazivă şi capacitatea de metastazare. Însă aceasta nu este o regulă pentru majoritatea tumorilor maligne. Postulatul lui Foulds despre progresia independentă a diferitelor semne ale tumorii nu întotdeauna se confirmă. De ex., de regulă, se observă o interdependenţă dintre nivelul de diferenţiere a tumorii maligne şi comportamentul ei clinic. Pe aceasta se bazează prognozarea evoluţiei tumorii, reieşind din anumite semne morfologice.

REACŢIA IMUNĂ A ORGANISMULUI LA TUMOARE

Antigenii celulelor tumorale (antigeni tumorali) declanşează ambele forme de răspunsuri imune: *umoral* cu apariţia anticorpilor şi *celular* cu acumularea limfocitelor T–killer, sensibilizate împotriva celulelor tumorale. Anticorpii antitumorali nu numai că protejează organismul de tumoare, dar pot contribui şi la progresarea ei, posedând efectul de amplificare (*enhancement* – fenomen). Limfocitele şi macrofagii, în caz de contactare cu celulele tumorale, pot exercita asupra lor o influenţă citolitică sau citotoxică. Macrofagii şi neutrofilele pot provoca şi un efect citostatic, generând scăderea sintezei ADN şi reducerea activităţii mitotice. Prin urmare, protecţia imună antitumorală e analoagă *imunităţii de transplantare.*

Drept expresie morfologică a reacţiei imune la antigenii tumorii serveşte acumularea în stroma tumorii şi îndeosebi la periferia ei, a celulelor imunocompetente:

limfocitelor – T şi – B, plasmocitelor, macrofagilor. Observaţiile clinico-morfologice arată că în cazurile, când stroma tumorii e bogată în celule imunocompetente, se observă o dezvoltare relativ lentă a tumorii. Totodată tumorile ce nu au în stromă celule imunocompetente cresc repede şi devreme dau metastaze.

În stadiile precoce de dezvoltare a tumorii, până la apariţia metastazelor în ganglionii limfatici regionali tumorii, se observă semne de *stimulare antigenică:* hiperplazia foliculilor limfatici cu mărirea dimensiunilor centrelor lor germinative, hiperplazia elementelor reticulare şi histiocitare pe parcursul sinusurilor (aşa-numita *histiocitoză sinuzală*), expresie a protecţiei antitumorale şi a prognosticului favorabil în absenţa metastazelor tumorii.

Există probe despre implicarea timusului în protecţia antitumorală: el înfăptuieşte controlul imunologic, care asigură eliminarea celulelor tumorale. Statistic este demonstrată dependenţa frecvenţei dezvoltării tumorilor la oameni de starea acestei glande – creşterea frecvenţei tumorilor după extirparea timusului şi pe măsura intensificării involuţiei ei de vârstă.

Răspunsul imun în tumori este i n c o n s i s t e n t. Printre cauzele acestei inconsistenţe se disting următoarele (Petrov R.V., 1982): 1) acţiunea de intensificare a creşterii tumorii din partea anticorpilor antitumorali circulanţi (după tipul efectului de amplificare); 2) blocarea receptorilor "antitumorali" specifici de pe suprafaţa limfocitelor de către antigenii tumorali, care circulă în sânge. Nu este exclusă influenţa compatibilităţii imunologice, acţiunii imunosupresive a însăşi tumorii, dezechilibrului dintre viteza răspunsului imun şi creşterea tumorii, "necorespunderea" genetic determinată la anumiţi antigeni tumorali, insuficienţei controlului imun din partea timusului.

ETIOLOGIA TUMORILOR (GENEZA CAUZALĂ)

Diversitatea concepţiilor despre etiologia tumorilor poate fi redusă la patru teorii principale: 1) viruso-genetică, 2) fizico-chimică; 3) disontogenetică; 4) polietiologică.

1) T e o r i a v i r u s o - g e n e t i c ă atribuie rolul decisiv în dezvoltarea neoplasmelor virusurilor oncogeni. Esenţa acestei teorii (Zilber L.A., 1968) constă în ideea integrării genomului viral cu cel al celulei normale, adică în unirea acidului nucleic viral cu aparatul genetic al celulei, care se transformă în celulă tumorală. Virusurile oncogene pot conţine ADN sau ARN (oncornavirusuri). Dintre virusurile exogene în etiologia tumorilor la om are importanţă virusul herpetiform Epstein–Barr (dezvoltarea limfomului Burkitt), virusul herpetic (cancerul colului uterin), virusul hepatiei B (cancerul hepatic) ş.a. Actualmente au fost descoperiţi şi virusuri endogene, care se referă la oncornavirusuri. În condiţii obişnuite aceste virusuri constituie o parte integrantă a genomului celular, însă la anumite influenţe provoacă tumori la om. Conform teoriei viruso-genetice, procesul de cancerogeneză se divizează în două faze, în care rolul virusului e diferit. Prima fază include afectarea de către virusuri a genomului celulelor şi transformarea celulelor în tumorale. Virusurile ADN-genomice şi retrovirusurile ARN-genomice blastomogene, asemenea agenţilor patogeni ai infecţiilor virale, sunt nişte paraziţi ciclici intracelulari. Pentru multiplicare ei trebuie să pătrundă din exterior în celulă şi să-şi integreze genomul în genomul acesteia. La pătrunderea în celulă virusurile blastomogene îşi încorporează genomul în acea parte a

genomului celular, unde se află oncogena (protooncogena), care reprezintă o succesiune normală a nucleotidelor ADN-lui celular (protoncogenele intră în componenţa genomului fiecărei celule normale, participând la reglarea diviziunii şi diferenţierii ei). Virusurile-fiice, care conţin deja oncogena, nimeresc ulterior în celulele-ţintă. Oncogena, încorporată în genomul viral, se activează şi transformă celula în tumorală. A doua fază se caracterizează prin multiplicarea celulelor tumorale formate, virusul nejucând vre-un rol esenţial în acest proces.

2. Teoria fizico-chimică reduce cauza apariţiei tumorii la acţiunea diferitor factori fizici şi substanţe chimice. Demult s-a observat, că sub influenţa unor excitanţi apare cancerul. Pornind de la aceste observaţii R.Virchow încă în a.1885 a elaborat "teoria excitaţiei" pentru a explica cauza apariţiei cancerului. Teoria fizico-chimică este în fond o dezvăluire de mai departe a teoriei lui Virchow cu un şir de completări şi modificări. Actualmente este cunoscut un mare grup de tumori, care se referă la aşa-numitul *cancer profesional.* Astfel este carcinomul pulmonar – consecinţă a acumulării în plămâni a prafului care conţine substanţe cancerigene (la minele de cobalt), carcinomul pielii de pe mâini la radiologi, la angajaţii întreprinderilor producătoare de parafină, carcinomul vezicii urinare la cei ce lucrează cu coloranţi de anilină. E stabilită influenţa incontestabilă a fumatului asupra incidenţei carcinomului pulmonar. Există probe indiscutabile despre rolul izotopilor radioactivi în apariţia tumorilor.

Prin urmare, dezvoltarea tumorii poate fi cauzată de acţiunea *substanţelor cancerigene* (cancerigeni). Atrag atenţia îndeosebi cancerigenii chimici, printre care cele mai active sunt considerate hidrocarburile aromatice policiclice, aminele şi amidele aromatice, nitroderivaţii, oflatoxinele şi alte produse ale activităţii vitale a plantelor şi ciupercilor. Cancerigenii chimici pot fi şi de origine endogenă (Şabad L.M., 1969). Printre cancerigenii chimici endogeni se evidenţiază metaboliţii triptofanului şi tirozinei. S-a dovedit, că cancerigenii chimici acţionează asupra aparatului genetic al celulei, iniţiind o serie de modificări calitative în genomul celulei-ţintă (mutaţii punctiforme, translocaţii etc.), care duc la transformarea protooncogenelor celulare în oncogene active. Ultimele prin intermediul produselor lor – oncoproteinelor transformă celula în tumorală.

O varietate a cancerogenezei chimice este cancerogeneza dishormonală. S-a dovedit că apariţia şi creşterea tumorilor sunt stimulate de modificările echilibrului hormonal. Dezechilibrul tropinelor este considerat un mecanism declanşator al cancerogenezei. Sunt antrenaţi în acest proces şi estrogenii, care exercită o acţiune directă asupra organelor-ţintă şi efectuează reglarea hormonală a proceselor proliferative din organism.

3. Teoria disontogenctică (*disontogenesis* – dezvoltare vicioasă) este elaborată de Iu. Cohnheim (1839 – 1884). Conform acestei teorii tumorile apar din dislocări celulo-tisulare embrionare şi ţesuturi vicios dezvoltate sub acţiunea unor factori declanşatori. Această teorie explică apariţia doar a unui număr neînsemnat de tumori.

4. Teoria polietiologică subliniază importanţa diferitor factori (chimici, fizici, virali, parazitari, dishormonali ş.a.) în apariţia tumorilor; complexul acestor factori poate duce la apariţia clonurilor de celule tumorale. Teoria polietiologică pare să întregească toate teoriile enumerate ale genezei tumorilor.

Mecanismul transformării celulei normale în una tumorală nu este cunoscut; şi anume descifrarea lui va soluţiona problema dezvoltării tumorii. Probabil, că celula tumorală apare în urma mutaţiei, adică a transformării inopinate a genomului, dar modificarea genomului celulei în procesul malignizării se poate înfăptui şi stadial (transformarea tumorală).

CLASIFICAREA ŞI MORFOLOGIA TUMORILOR

Clasificarea tumorilor este elaborată după principiul histogenetic ţinându-se cont de structura lor morfologică, localizare, particularităţile structurale în anumite organe (specificitatea de organ), benignitate sau malignitate. Această clasificare este propusă ca internaţională de către Comitetul pentru nomenclatura tumorilor al Asociaţiei internaţionale anticancer. Conform acestei clasificări se disting 7 grupuri de tumori, numărul lor total depăşind 200 de denumiri.

I. Tumori epiteliale fără localizare specifică (organonespecifice).

II. Tumorile glandelor exo- şi endocrine, precum şi ale învelişurilor epiteliale (organospecifice).

III. Tumori mezenchimale.

IV. Tumorile ţesutului melanopoietic.

V. Tumorile sistemului nervos şi ale meningelor.

VI. Tumorile ţesutului hematopoietic şi limfoid.

VII. Teratoamele.

De remarcat, că divizarea tumorilor epiteliale, conform clasificării, în organonespecifice şi organospecifice actualmente nu este justificată, deoarece pentru majoritatea tumorilor epiteliale au fost găsiţi marcheri organospecifici, ceea ce prezintă o importanţă colosală pentru diagnosticul morfologic al tumorilor.

În continuare sunt descrise cele mai tipice tumori din fiecare grup.

TUMORILE EPITELIALE FĂRĂ LOCALIZARE SPECIFICĂ

Tumorile de acest tip se dezvoltă din epiteliu pavimentos sau glandular, care nu îndeplineşte vre-o funcţie specifică: epidermul, epiteliul cavităţii bucale, esofagului, endometrului, căilor urinare etc.

Tumorile din acest grup se subdivizează în benigne şi maligne. Varietăţile lor sunt prezentate în tabelul 6 (p.208).

Tumorile benigne

Tumori epiteliale benigne sunt papilomul şi adenomul.

Papilomul (din lat. *papilla* – papilă) este o tumoare din epiteliu pavimentos sau de tip tranziţional (fig.100, p.208). Are formă sferică, e dens sau moale, cu aspect papilar (se aseamănă cu conopida sau fructul de zmeură), dimensiunile variază de la un grăunte de mei până la un bob mare de mazăre; se localizează pe suprafaţa pielii sau mucoasei pe o bază largă sau îngustă. Tumoarea este constituită din celulele epiteliului de înveliş proliferant, ce conţine un număr mărit de straturi. În papilomul cutanat se poate observa keratinizarea de diversă intensitate. Stroma e bine pronunţată şi creşte

Tabelul 6. Tumorile epiteliale fără localizare specifică

Sursa tumorii	Tumori benigne	Tumori maligne
Epiteliu pavimentos şi de tranziţie	Papilomul	Carcinomul in situ. Adenocarcinomul; Carcinomul pavimentos cornificat, necornificat
Epiteliul prismatic şi glandular	Adenomul: acinos, tubular, trabecular, papilifer, fibroadenomul, polipul adenomatos	Carcinomul in situ. Adenocarcinomul; Carcinomul mucipar (coloidal)
Celulele-stem şi celulele-precursoare ale epiteliului		Carcinomul: solid, cu celule mici, schiros, medular

împreună cu epiteliul. În papilom persistă polaritatea amplasamentului celular, complexitatea, membrana bazală. Atipia tisulară constă în dezvoltarea neuniformă a epiteliului şi stromei, şi formarea excesivă a vaselor sanguine mici.

Papilomul se întâlneşte pe piele, precum şi pe mucoasele tapetate cu epiteliu de tranziţie sau cu epiteliu pavimentos necornificat (mucoasa cavităţii bucale, coardele vocale, bazinetele renale, uretrele, vezica urinară).

La traumatizare papilomul se distruge uşor şi se inflamează, în vezica urinară poate induce hemoragii. După extirpare recidivează rar, uneori (în caz de excitare permanentă) se malignizează.

Adenomul (din grec. *aden* – glandă, *oma* – tumoare) este tumoarea organelor glandulare şi a mucoaselor tapetate cu epiteliu prismatic. Are aspect de nodul bine delimitat, de consistenţă moale, pe secţiune ţesutul e alb-roz, uneori în tumoare se remarcă chisturi. Dimensiunile sunt diverse – de la câţiva milimetri până la zeci de centimetri.

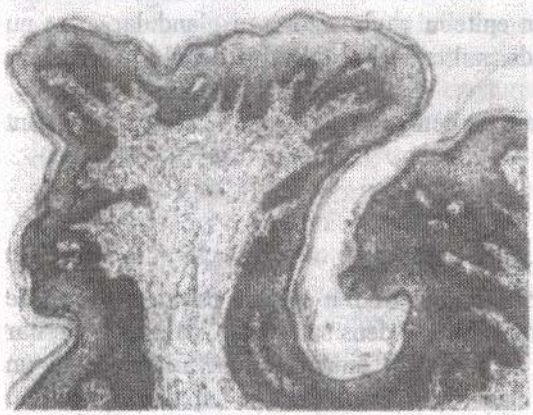


Fig. 100. Papilom.

Adenoamele mucoaselor proemină pe suprafaţa lor sub formă de polipi, numiţi *adenomatoşi (glandulari).*

Adenomul are structură organoidă, fiind alcătuit din celule de epiteliu prismatic sau cubic, care creează formaţiuni glandulare, uneori cu excrescenţe papilifere. Raportul dintre structurile glandulare şi stroma tumorii poate fi divers: dacă ultima prevalează asupra parenchimului glandular avem un *fibroadenom.* Epiteliul îşi păstrează complexitatea şi polaritatea, adenomul dispunând de membrană proprie. Celulele adenomului sunt identice cu celulele ţesutului de origine în aspect morfologic şi funcţional. În funcţie de particularităţile structurii, se mai distinge adenomul acinos, care se dezvoltă din parenchimul alveolar al glandelor *(adenom alveolar); tubular* (fig.101), care creşte din ductulile structurilor glandulare; *trabecular,* care are o structură trabeculară, şi *papilifer* (fig.102), reprezentat de proliferări papilifere în formaţiunile chistice (*chistadenom*). Adenomul se poate transforma în carcinom.

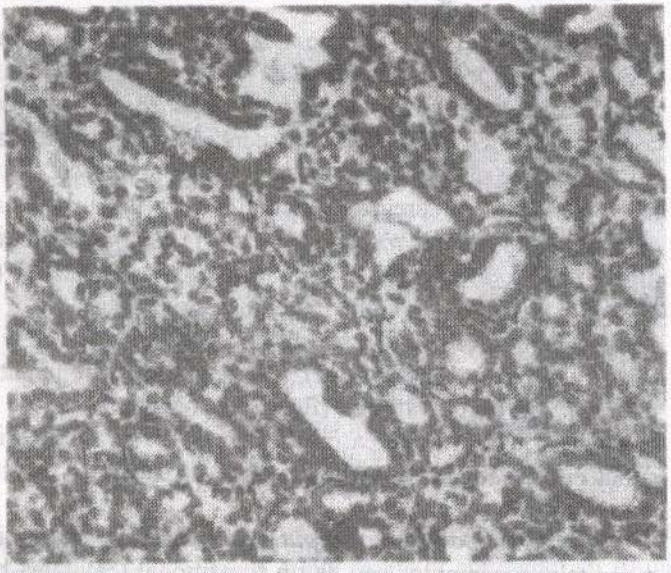


Fig. 101. Adenom tubular.

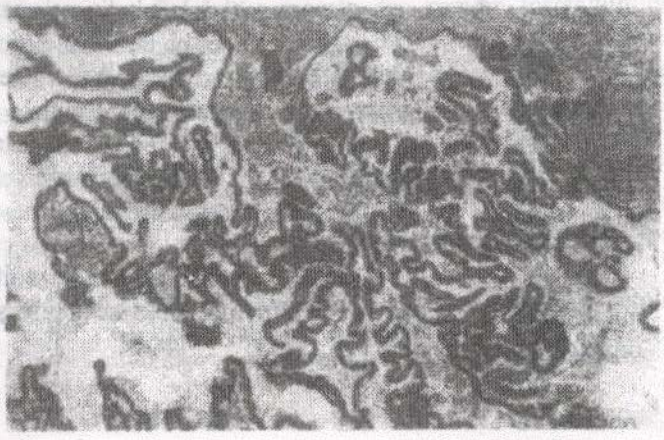


Fig. 102. Adenom papilifer.

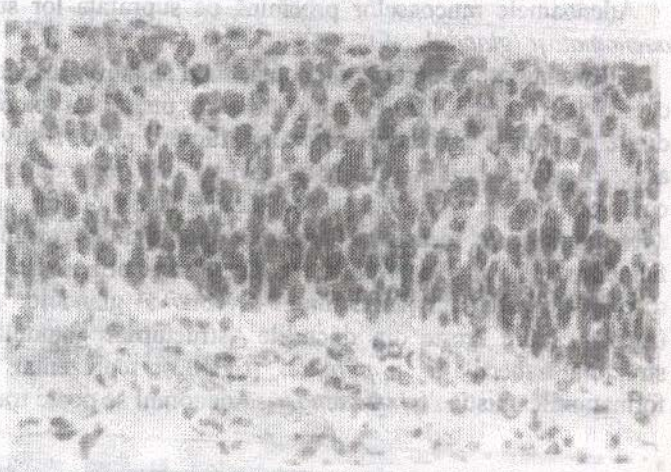


Fig. 103. Carcinom *in situ*.

Tumorile maligne

Tumorile maligne, care se dezvoltă din celule epiteliale puțin diferențiate sau nediferențiate, poartă denumirea de c a n c e r sau c a r c i n o m. Tumoarea are de regulă aspect de nodul de consistență moale sau dură, limite neclare, uneori contopindu-se cu țesutul circumiacent. De pe suprafața albicioasă a secțiunii tumorii prin raclare se obține un lichid opalescent – *sucul carcinomatos.* Cancerul mucoaselor și al pielii se exulcerează devreme. Se disting următoarele forme de c a n c e r: carcinomul in situ *("cancer preinvaziv");* pavimentos (epidermoid) cornificat și necornificat; adenocarcinomul (carcinom glandular); mucipar (coloidal); solid (trabecular); cu celule mici; schiros (schir); medular (adenogen).

Carcinomul in situ (carcinom intraepitelial, preinvaziv) este o formă de cancer fără creștere invazivă (infiltrativă), dar cu atipie pronunțată și proliferare a celulelor epiteliale cu mitoze atipice (fig.103). Această formă de cancer trebuie delimitată de displazia gravă. Tumoarea crește în limitele stratului epitelial, fără a trece în țesutul subiacent. Însă cancerul neinvaziv este doar o etapă de creștere a tumorii, cu timpul el devine infiltrativ (invaziv).

Carcinomul pavimentos (epidermoid) se dezvoltă în piele și în mucoasele acoperite cu epiteliu pavimentos sau de tip tranzițional (cavitatea bucală, esofagul, colul uterin, vaginul ș.a.). În mucoasele acoperite cu epiteliu prismatic carcinomul pavimentos se dezvoltă numai după ce a avut loc metaplazia epiteliului. Tumoarea constă din cordoane de celule epiteliale atipice, care invadează țesutul subiacent, îl distruge și formează în el aglomerări cu aspect de insule. Celulele tumorale pot păstra facultatea de a se cornifica, formând în acest caz formațiuni, care amintesc niște perle (*perle canceroase*). La un grad mai scăzut de diferențiere a celulelor cornificarea cancerului nu se produce. Din aceste considerente carcinomul pavimentos poate fi *cornificat și necornificat* (fig.104,105, p.211).

Adenocarcinomul (cancerul glandular) se dezvoltă din epiteliul prismatic al mucoaselor și epiteliul glandelor, de aceea se întâlnește atât în mucoase, cât și în organele glandulare.

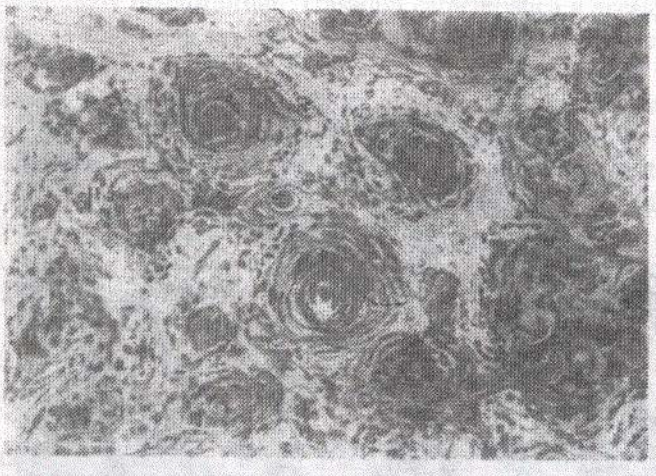


Fig. 104. Carcinom pavimentos cornificat.

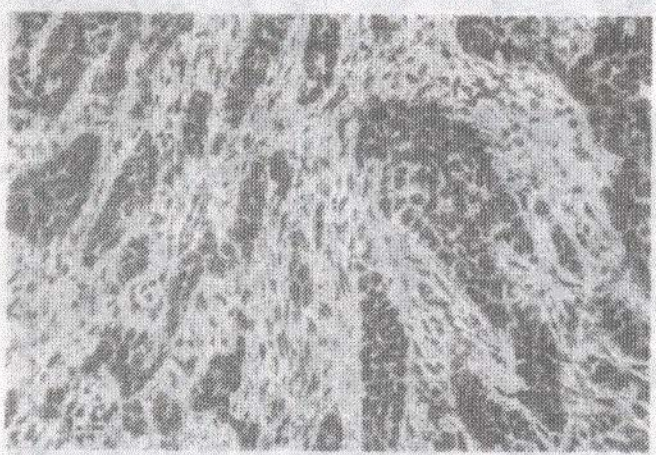


Fig. 105. Carcinom pavimentos necornificat.

Această tumoare adenogenă are structură asemănătoare cu adenomul, însă spre deosebire de adenom în adenocarcinom se observă atipia celulelor epiteliale: au formă diferită, nuclee glandulare hipercrome. Celulele tumorale dau naştere formaţiunilor glandulare de formă şi dimensiune diferite, care infiltrează ţesutul circumiacent, distrugându-l, însă în acest caz ele îşi pierd membrana bazală. Adenocarcinomul are următoarele variante: *acinos* – cu predominarea structurilor acinoase în tumoare; *tubular* – cu predominarea formaţiunilor tubulare; *papilifer*, reprezentat de proliferări papilare atipice. Adenocarcinomul poate avea diferit grad de diferenţiere.

Carcinomul mucipar (coloidal) este un carcinom adenogen, ale cărui celule au semne de atipie morfologică şi funcţională (mucogeneză denaturată). Celulele cancerogene produc o cantitate colosală de mucus, necrozându-se.

Tumoarea are aspect de masă mucoasă sau coloidală, în care se depistează celule atipice (fig. 106, p.212). Carcinomul mucipar (coloidal) este una din formele de cancer nediferenţiat.

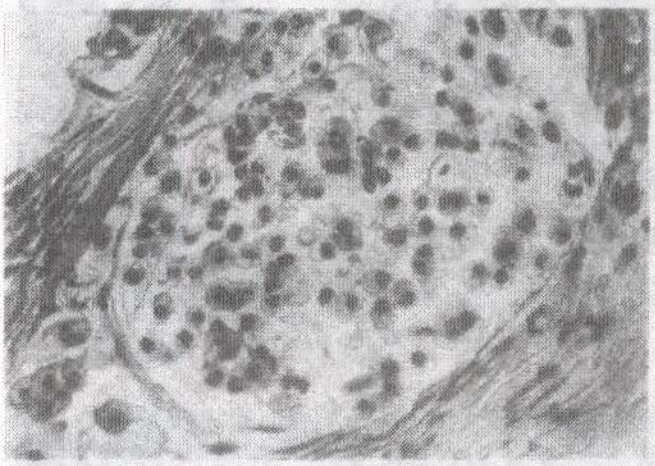


Fig. 106. Carcinom mucipar (coloidal).

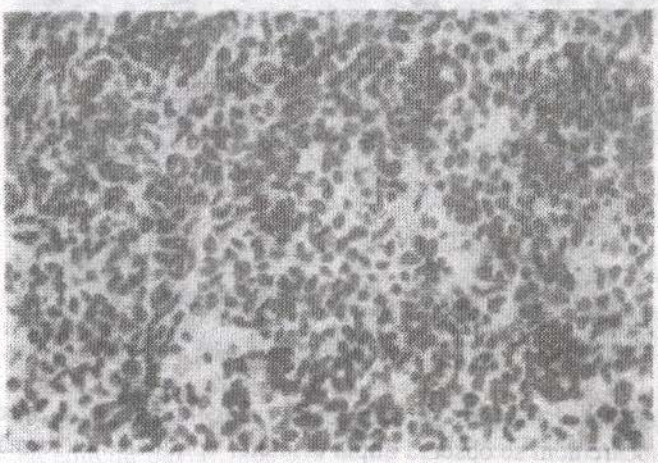


Fig. 107. Carcinom cu celule mici.

Carcinomul solid (din lat. *solidus* – unitar, dens) este o formă de cancer nediferențiat cu atipie pronunțată. Celulele canceroase sunt dispuse sub formă de trabecule *(carcinom trabecular),* delimitate prin straturi intermediare de țesut conjunctiv. În celulele tumorii sunt foarte frecvente mitozele. Carcinomul solid crește repede și devreme dă metastaze.

Carcinomul cu celule mici este o formă de cancer nediferențiat, constituit din celule monomorfe asemănătoare limfocitelor, care nu formează careva structuri; stroma e foarte săracă (fig.107).Tumoarea conține multe mitoze, deseori se remarcă modificări necrotice, crește repede, metastazele apar devreme. Se întâlnesc și carcinoame inclasificabile a căror histogeneză nu poate fi stabilită.

Carcinomul schiros sau schirul (din grec. *scirros* – dens) este o formă de cancer nediferențiat, reprezentat de celule hipercrome cu o atipie exagerată, amplasate printre

straturi şi cordoane de ţesut conjunctiv macrofibrilar. Trăsătura caracteristică a acestei forme de cancer este predominarea evidentă a stromei asupra parenchimului. Tumoarea se distinge printr-o malignitate sporită şi metastazare timpurie.

Carcinomul medular (adenogen) este o formă de cancer nediferenţiat, caracterizat prin predominarea parenchimului asupra stromei, care e foarte săracă. Tumoarea e moale, de culoare alb-roză, amintind ţesutul cerebral *(carcinom encefaloid)*, şi constă din straturi de celule epiteliale atipice. Creşte rapid şi devreme se supune necrozei; dă metastaze timpurii şi multiple.

Se mai întâlnesc şi forme m i x t e de cancer, care constau din primordiile a două tipuri de epiteliu (pavimentos şi cilindric), numite *carcinoame dimorfe*.

TUMORILE GLANDELOR EXO- ŞI ENDOCRINE, PRECUM ŞI ALE ÎNVELIŞURILOR EPITELIALE

Aceste tumori se dezvoltă din celulele unui organ anumit şi păstrează trăsăturile morfologice, iar uneori şi funcţionale, proprii organului dat. Se întâlnesc în glandele exocrine, endocrine, învelişurile epiteliale.

Tumorile glandelor exocrine şi ale învelişurilor epiteliale

Varietăţile acestor tumori sunt reprezentate în tabelul 7.

T a b e l u l 7. **Tumorile glandelor exocrine şi ale învelişurilor epiteliale**

Sursa tumorii	Tumorile benigne	Tumorile maligne
FICATUL		
Hepatocitele	Adenom (hepatomul)	Carcinom hepatocelular
RINICHII		
Epiteliul tubular	Adenom	Carcinom nefrocitocelular
Ţesutul metanefrogen		Nefroblastom
GLANDA MAMARĂ		
Epiteliul alveolelor şi al canalelor excretoare	Fibroadenom (pericanalicular, intracanalicular)	Carcinom lobular in situ, carcinom ductal in situ
Epidermul mamelonului şi areolei, epiteliul ducturilor		Boala Paget (cancer)
UTERUL		
Membrana corionului	Mola hidatiformă	Mola hidatiformă disecantă (malignă): corioepiteliom (coriocarcinom)
PIELEA		
Epiteliul ductulilor glandelor sudoripare	Siringadenom	Cancer
Epiteliul porţiunilor secretoare ale glandelor sudoripare	Hidradenom	
Epiteliul foliculilor piloşi	Trichoepiteliom	Cancer
Epiteliul diferitelor sectoare ale anexelor cutanate		Carcinom bazocelular

FICATUL

Adenomul hepatocelular (hepatoadenomul) este o tumoare benignă alcătuită din hepatocite, care formează trabecule. Se întâlneşte sub formă de noduli solitari sau multipli.

Carcinomul hepatocelular poate reprezenta un nodul mare, care ocupă în întregime un lob hepatic (forma masivă) sau câţiva noduli izolaţi (forma nodulară) sau noduli mici diseminaţi în ţesutul hepatic (forma difuză). Tumoarea e constituită din hepatocite atipice, care formează structuri tubulare, acine sau trabecule (carcinom tubular, acinos, trabecular, solid). Stroma e săracă, conţine vase sanguine cu pereţi subţiri.

RINICHII

Tumori benigne sunt adenoamele, maligne – variantele de carcinom nefrocelular.

Printre adenoamele rinichilor se disting variantele cu celule întunecate (bazofilă), cu celule clare (hipernefroidă) şi acidofilă.

Adenomul cu celule întunecate (bazofil) poate avea structura adenomului tubular, solid sau chistopapilomului. Uneori el atinge dimensiunile rinichiului. *Adenomul cu celule clare (hipernefroid)* de obicei nu atinge dimensiuni mari, e circumscris de o capsulă, pe secţiune e de culoare galbenă, uneori cu hemoragii; este constituit din celule mari, polimorfe şi clare, bogate în lipide. *Adenomul acidofil* este o tumoare rară, de dimensiuni mari cu structură tubulară, solidă sau papiliferă. Celulele tumorii sunt poligonale, clare, cu granulaţie acidofilă.

Carcinomul nefrocelular (hipernefroid) are câteva variante: cu celule clare (hipernefroidă), cu celule granulare; glandulară (adenocarcinom renal); pseudosarcomatoasă (fuso – şi polimorfocelulară); carcinom mixt-celular. Fiecare din variantele cancerului renal (cu excepţia celei pseudosarcomatoase) poate avea diverse grade de diferenţiere. Cele mai caracteristice sunt varianta cu celule clare şi cea glandulară.

Carcinomul cu celule clare (hipernefroid) este cea mai întâlnită tumoare malignă renală. Prezintă un nodul de ţesut moale şi pestriţ, constituit din celule clare poligonale şi polimorfe, bogate în lipide şi multiple mitoze. Celulele canceroase formează alveole şi lobuli, structuri glandulare şi papilifere, separate printr-o stromă săracă cu vase sinusoidale; sunt tipice necrozele şi hemoragiile. Se observă invadarea bazinetului de către tumoare şi înaintarea ei prin vene ("trombi tumorali"). Apar metastaze hematogene precoce în plămâni, oase, ficat, rinichiul contralateral.

Adenocarcinomul renal are aspect de nodul moale pestriţ. Tumoarea constă din structuri tubulare şi papilifere; celulele ei sunt atipice, cu nuclee hipercrome. Cancerul infiltrează ţesutul renal şi dă metastaze hematogene.

Nefroblastomul (nefromul embrionar, cancerul renal embrionar, tumoarea Wilms) este o tumoare malignă, întâlnită mai frecvent la copii (vezi *Boli de copii*).

GLANDA MAMARĂ

Tumorile glandei mamare se disting printr-o mare diversitate şi se dezvoltă adesea pe fondul displaziei dishormonale benigne. Tumoare benignă a glandei mamare este

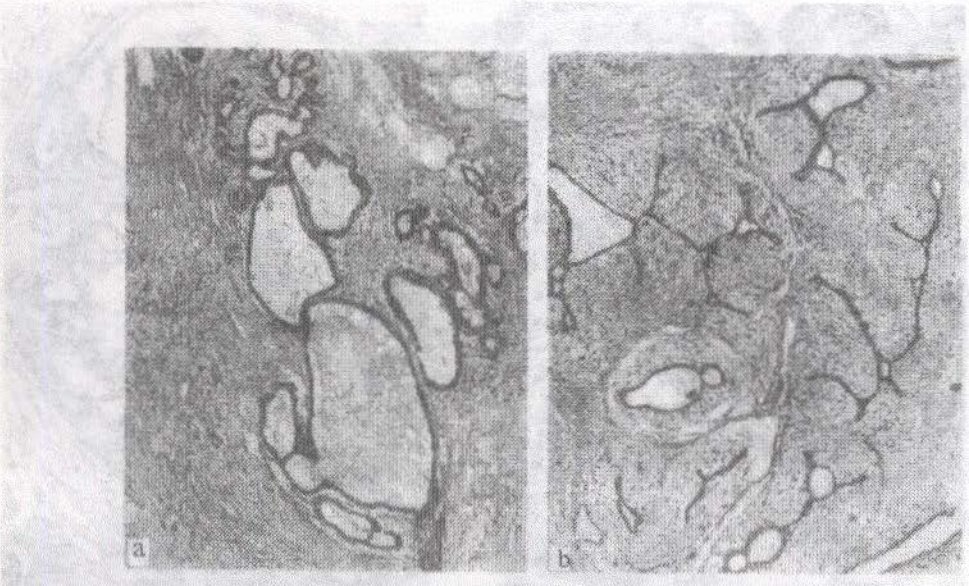


Fig. 108. Fibroadenomul glandei mamare.
a – pericanalicular; b – intracanalicular.

f i b r o a d e n o m u l, care prezintă un nodul incapsulat de consistenţă densă, caracterizat prin proliferarea alveolelor şi a ductulilor intralobulare. Ţesutul conjunctiv poate prolifera concentric în jurul ductulilor intralobulare (*fibroadenom pericanalicular* – fig.108) sau invada lumenul lor (*fibroadenomul intracanalicular* – vezi fig. 108). Rareori se întâlneşte *tumoarea foliacee (phyllodes).*

Varietăţi ale carcinomului mamar sunt carcinomul lobular şi intraductal neinfiltrant, boala Paget.

Carcinomul lobular neinfiltrant (carcinom lobular in situ, "cancer pe loc") apare multicentric şi prezintă două variante: s o l i d ă ş i g l a n d u l a r ă (fig.109). Se dezvoltă în lobulul intact sau pe fond de displazie dishormonală benignă. E posibilă trecerea în forma invazivă de cancer.

Carcinomul intraductal neinfiltrant (carcinom ductal in situ, "cancer pe loc") poate fi papilar, acneiform (comedocarcinom) şi cribriform. C a r c i n o m u l p a p i l a r creşte, umplând lumenul ductulilor lărgite, însă nu depăşeşte limitele lor. *C o m e d o c a r c i n o m u l* apare multicentric, dar de obicei se limitează la un segment al glandei. Proliferările intraductale ale epiteliului anaplazic (fig.110) se supun necrozei. Aceste mase tumorale necrotizate, uneori calcificate, pot fi extrase din canale la incizia lor sub formă de dopuri ablicioase fărâmicoase (de unde şi denumirea tumorii de comedocarcinom). Cancerul intraductal trece în forma invazivă. C a r c i n o m u l c r i b r i f o r m histologic are aspect de grilaj din cauza formării unor luminişuri pe locul celulelor necrozate.

Boala Paget a glandei mamare se caracterizează prin trei semne: 1) leziunea eczematoasă a mamelonului şi areolei; 2) prezenţa celulelor mari, clare în epidermul mamelonului şi areolei; 3) leziunea canceroasă a canalului glandei mamare. În epidermul îngroşat şi lax se depistează nişte celule tumorale clare caracteristice, numite c e l u l e P a g e t. Ele sunt lipsite de punţi intercelulare şi sunt dispuse în sectoarele

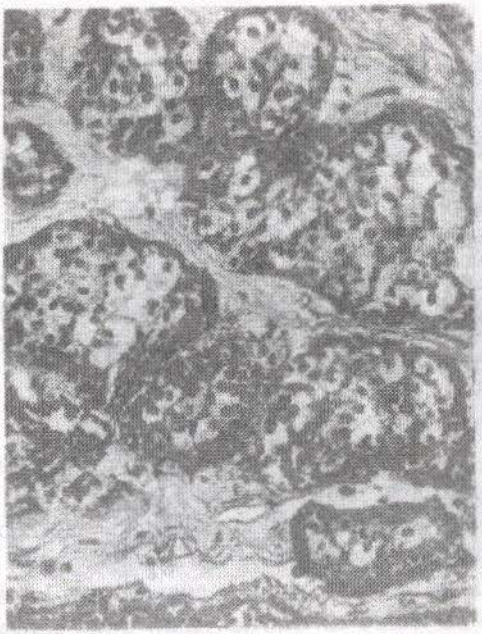


Fig. 109. Carcinom lobular al glandei mamare.

Fig. 110. Carcinom ductal al glandei mamare.

mijlocii ale stratului germinativ al epidermului, dar pot ajunge şi în stratul cornos. Celulele Paget niciodată nu pătrund în derm. Cancerul se dezvoltă atât din epiteliul ductulilor mari, cât şi a celor mici şi are structura schirului, comedocarcinomului sau al carcinomului cribriform.

Se vehiculează ideea (D.I.Golovin, 1981), că boala Paget se dezvoltă nu dintr-un focar mic de celule, ci multicentric, într-un câmp tumoral mare, alcătuit din trei sectoare: epidermul mamelonului şi areolei, orificiile canalelor mari şi ale ductulilor subiacenţi ai glandei mamare. Progresia tumorii se manifestă prin creşterea apoziţională şi antrenarea consecventă în proces a noilor structuri epiteliale. Conform acestei opinii, celulele Paget reprezintă nişte elemente epiteliale modificate şi malignizate ale stratului germinativ.

UTERUL

Tumori epiteliale ale uterului sunt mola hidatiformă disecantă (malignă) şi corioepiteliomul (coriocarcinomul).

Mola hidatiformă disecantă (malignă) se caracterizează prin invadarea cu vilozităţi coriale a venelor uterului şi bazinului mic. În uter şi în alte organe (vagin, plămâni) apar focare secundare de creştere a tumorii. Vilozităţile coriale au dimensiuni nu prea mari, în trofoblastul proliferant predomină celule sinciţiale. Mola hidatiformă disecantă în 50% de cazuri se transformă în corioepiteliom.

Corioepiteliomul (coriocarcinomul) este o tumoare malignă a trofoblastului, care se dezvoltă din rămăşiţele placentei după avort, sarcină tubară, naşteri şi deosebit de frecvent în mola hidatiformă disecantă. Tumoarea are aspect de nodul spongios pestriţ

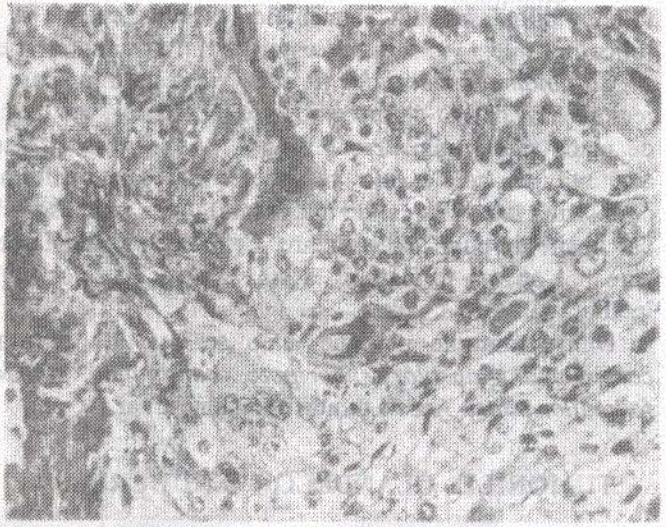


Fig. 111. Corioepiteliom.

în miometru. Pe vremuri această tumoare se numea deciduom, deoarece se presupunea, că ea se dezvoltă din ţesutul decidual al uterului gravid. În a.1886 doi morfopatologi moscovitul M.N.Nikiforov şi elveţianul Marchand au stabilit, că tumoarea se dezvoltă din epiteliu vilozităţilor coriale, adică ale fătului, şi nu ale mamei. Tumoarea a fost numită corioepiteliom. Ea este constituită din elementele cito- şi sincitiotrofoblastului (fig.111): celule epiteliale clare Langhans, printre care se află numeroase celule sinciţiale întunecate, gigante, polimorfe şi în curs de diviziune. Stroma în tumoare lipseşte, vasele au aspect de cavităţi, tapetate cu celule tumorale, din care cauză sunt frecvente hemoragiile. Celulele tumorii pătrund uşor în sânge şi dau metastaze hematogene, în primul rând în plămâni. Corioepiteliomul este hormonal-activ: dezvoltarea lui este însoţită de secreţia gonadotropinei, depistată în urină. În cazuri foarte rare corioepiteliomul poate fi de origine teratogenă, ceea ce explică dezvoltarea lui la femei în ovar, iar la bărbaţi în testicul, mediastin, peretele vezicii urinare. Astfel de corioepitelioame se numesc ectopice.

PIELEA

Tumorile pielii sunt foarte numeroase şi apar atât din epiderm, cât şi din anexele cutanate: glandele sudoripare şi sebacee, glandele foliculilor piloşi. Aceste tumori se împart în benigne, tumori cu creştere distructivă locală şi maligne. Cele mai importante sunt siringadenomul, hidradenomul, trichoepiteliomul şi carcinomul bazocelular (bazaliomul).

Siringadenomul este o tumoare benignă din epiteliul ductulilor glandelor sudoripare. Se disting formele *papilară şi tubulară.* Pentru prima e caracteristică formarea papilelor, acoperite cu epiteliu bistratificat, pentru cea de a doua – a tubilor cu amplasament necoordonat, tapetaţi de asemenea cu epiteliu bistratificat. *Hidradenomul* este o tumoare benignă din epiteliu secretor al glandelor sudoripare cu proliferări papilare ale epiteliului. *Trichoepiteliomul* este o tumoare benignă din

foliculi piloşi sau din elementele lor embrionare. Se caracterizează prin prezenţa foliculilor piloşi vicioşi şi a chisturilor din epiteliu pavimentos, umplute cu cheratină.

Carcinomul bazocelular (*bazaliomul*) este o tumoare cu creştere distructivă locală: recidivează, dar nu dă metastaze; se localizează mai frecvent pe gât şi faţă; are aspect de placă sau de ulceraţie profundă (*ulcus rodens*), deseori poate fi multiplă. Este alcătuită din celule mici rotunde, ovale sau fusiforme cu un cerculeţ îngust de citoplasmă bazofilă (celule întunecate), care amintesc celulele bazale ale epidermului, dar lipsite de punţi intercelulare. Celulele sunt amplasate în cordoane sau cuiburi, în care pot apărea formaţiuni, asemănătoare anexelor pielii. Bazaliomul este cea mai întâlnită tumoare a pielii.

Dintre tumorile maligne, care se dezvoltă din fanerele cutanate, menţionăm *carcinomul glandelor sudoripare, carcinomul glandelor sebacee şi carcinomul foliculilor piloşi*. Aceste tumori se întâlnesc rar.

TUMORILE GLANDELOR ENDOCRINE

Varietăţile acestor tumori sunt reprezentate în tabelul 8.

Tabelul 8. Tumorile glandelor endocrine

Sursa tumorii	Tumori benigne	Tumori maligne
	OVARE	
Epiteliu trompouterin	Chistadenomul seros, Chistadenomul mucinos	Chistadenocarcinomul seros, Chistocarcinomul pseudomucos
Stroma cordonului sexual	Tecomul Tumoarea granuloasei	Tecom malign Tumoare malignă a granuloasei
Celule ale primordiului glandei sexuale masculine		Disgerminom
	TESTICULE	
Celule sexuale		Seminom
Glandulocite (celulele Leydig)	Tumoarea cu celule Leydig	
Sustentocite (celulele Sertoli)	Tumoarea cu celule Sertoli	
	GLANDA TIROIDĂ	
Celule A şi B	Adenomul folicular	Carcinom folicular; Carcinom papilar; Carcinom nediferenţiat
Celule C	Adenomul solid	Carcinom solid cu amiloidoza stromei (carcinomul medular)
	GLANDELE PARATIROIDE	
Celule principale	Adenom	Cancer

continuare

Sursa tumorii	Tumori benigne	Tumori maligne
SUPRARENALE		
Celulele stratului cortical	Adenoamele adrenocorticale	Carcinom adrenocortical
Celulele stratului medular	Feocromocitomul	Feocromocitom malign (feocromoblastom)
TIMUSUL		
Celule epiteliale	Timomul (corticocelular, medulocelular, mixt-celular, granulomatos)	
HIPOFIZA		
	Adenomul: cromofob, eozinofil, bazofil.	Cancer
EPIFIZA		
	Pinealom	
PANCREASUL		
Celulele-β	Insulomul-β	Insulom malign
Celulele-α	Insulomul-α	
Celulele-V	Insulomul-δ	
TRACTUL GASTROINTESTINAL		
Celulele enterocromafine	Carcinoid	Carcinoid malign

OVARELE

Tumorile ovarelor sunt diverse şi în dependenţă de geneza lor se împart în epiteliale, tumori ale stromei cordonului sexual şi tumori germinale; pot fi benigne şi maligne.

Chistadenomul seros este o tumoare benignă a ovarului, mai frecvent unilaterală, sub formă de chist, uneori de dimensiuni mari, cu suprafaţa netedă. Pe secţiune are un aspect albicios, conţine unul sau câteva chisturi, umplute cu lichid seros. Chisturile sunt tapetate cu epiteliu eterogen (uneori el aminteşte epiteliul tubar sau cervical), se întâlnesc proliferări papilare ale acestuia; în astfel de cazuri se vorbeşte despre chistadenomul papilar.

Chistadenomul mucinos (chistomul pseudomucinos) este o tumoare epitelială benignă, uniloculară sau multiloculară, de obicei unilaterală, ce poate atinge dimensiuni şi masă foarte mare (până la 30 kg). Chisturile sunt tapetate cu epiteliu prismatic înalt, care aminteşte epiteliul intestinului şi secretă mucus (mucoid); e posibilă formarea excrescenţelor papilare ale epiteliului în lumenul chisturilor (chistadenom mucinos papilar). În unele cazuri peretele chistomului mucinos se rupe, conţinutul lui se revarsă în cavitatea peritoneală, se dezvoltă *pseudomixomul peritoneal.* În aceste condiţii e posibilă implantarea celulelor chistomului pe peritoneu; în cavitatea abdominală se acumulează o mare cantitate de mucus secretat de celule.

Chistadenocarcinomul seros este o tumoare epitelială malignă, una din cele mai frecvente forme de cancer ovarian. Predomină proliferări papilare ale epiteliului anaplazic, deseori apar focare de structură solidă sau adenomatoasă. Celulele tumorale infiltrează peretele chistului, se răspândesc pe suprafaţa lui şi trec pe peritoneu.

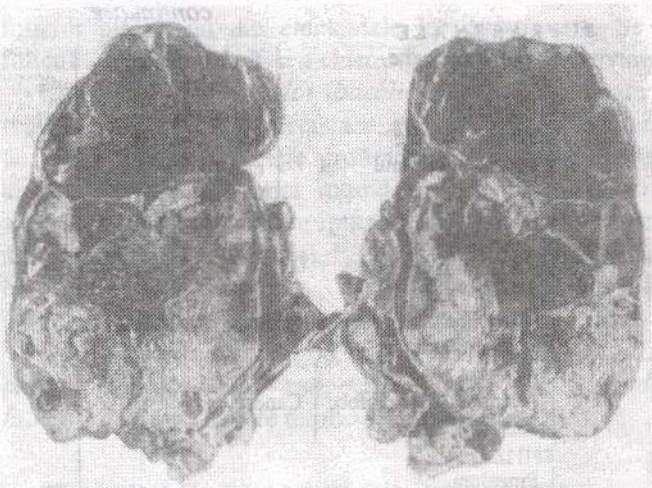


Fig. 112. Chist ovarian pseudomixomatos cu trecere în cancer.

Chistocarcinomul pseudomucinos (cancer din chist pseudomucinos) este o tumoare mucoidă a ovarelor (fig. 112), formată din mai multe straturi de celule epiteliale, funcţia mucogenetică a cărora e scăzută; celulele formează structuri glandulare solide, cribriforme; e caracteristică necroza ţesuturilor tumorii.

Tecomul este o tumoare benignă din stroma cordonului sexual al ovarului; adesea e unilaterală, atinge dimensiuni mari, e densă, de culoare galbenă. Se observă mai frecvent la persoanele ce depăşesc vârsta de 50 ani. Tumoarea poate fi hormonal – activă, amintind după structură un fibrom, constituit din fascicule întreţesute de celule fusiforme. În varianta hormonal-activă a tecomului celulele tumorale acumulează lipide, devin rotunde, clare, amintind epiteliul. Sunt amplasate difuz sau în cuiburi. Printre celulele epiteliale apare o reţea capilară bine dezvoltată. Tecomul hormonal-activ, producând estrogeni, se manifestă la fetiţe prin pubertate precoce, la femeile tinere – prin tulburarea ciclului menstrual, la cele de vârstă înaintată – prin metroragie (hemoragii uterine neregulate). E posibilă hiperplazia şi transformarea decidual a endometrului. *Tecomul malign* este o tumoare rar întâlnită, caracterizată prin atipie celulară, alcătuită din celule de formă rotundă, fusiforme şi polimorfe, asemănătoare cu cele sarcomatoase. Activitatea hormonală se manifestă rar.

Tumoare de granuloasă (foliculomul) este o tumoare benignă a cordonului sexual al ovarului, mai frecvent unilaterală, reprezentând un nodul cu suprafaţa mamelonată, pe secţiune galben-cenuşiu, cu focare de hemoragii. Sursa proliferării tumorale este granuloasa. Elementul principal al tumorii sunt celulele ovale mici cu nucleu bazofil şi un cerculeţ îngust de citoplasmă. Celulele formează structuri trabeculare sau adenomatoase. Este o tumoare hormonal-activă, – în sânge şi urină se constată o concentraţie înaltă de estrogeni. Influenţa hormonală se manifestă prin hirsutism (pilozitate exagerată), pubertate precoce, amenoree, hiperplazie glandulo-chistică a endometrului. *Tumoarea malignă de granuloasă* (cancer) păstrează facultatea de a produce estrogeni, însă celulele îşi pierd monomorfismul, devenind polimorfe. Se întâlnesc forme *combinate* (dimorfe) ale *tumorii maligne de granuloasă.*

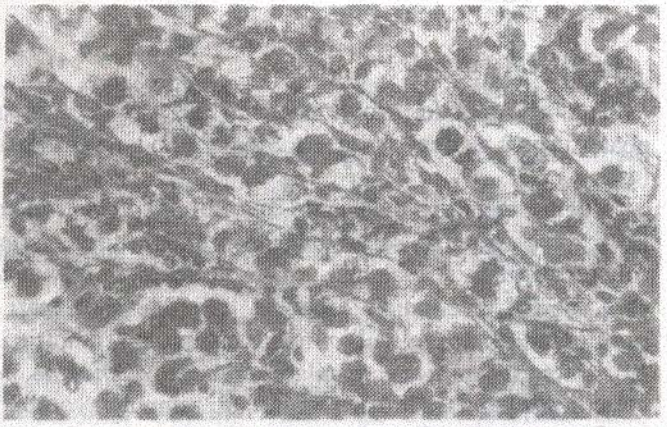


Fig. 113. Seminom.

Disgerminomul este tumoarea germinogenă malignă a ovarului. Se întâlneşte rar, uneori se dezvoltă în baza infantilismului. Are aspectul unui nodul mare destul de consistent, ce apare mai des în unul din ovare; pe secţiune e cenuşiu cu focare de hemoragii. Este alcătuit din celule mari cu dispoziţie centrală a nucleului; formează aglomerări alveolare, delimitate prin straturi intermediare de ţesut conjunctiv, care conţine o mulţime de limfocite. Tumoarea timpuriu metastazează în ganglionii limfatici. Se presupune, că se formează din celulele sexuale ale primordiului glandei sexuale masculine, după structura histologică amintind seminomul testicului.

TESTICULELE

Tumorile testiculare se întâlnesc relativ rar, dar se disting printr-o mare diversitate în funcţie de caracterul primordiului tisular, din care ele se dezvoltă. În testicul se întâlnesc: tumori germinale, apărute din celule sexuale imature; tumori din celulele stromei sexuale; tumori apărute simultan din elemente germinale şi celulele stromei sexuale; tumori din învelişurile testiculului şi din ţesutul epididimului.

Seminomul (disgerminomul) este o tumoare germinogenă malignă şi cea mai frecvent întâlnită a testiculului. Se observă la vârsta de 40-50 de ani, adesea în criptorhidie. Constă din unul sau mai mulţi noduli de ţesut elastic alb cu focare de necroză, reprezentând aglomerări (cordoane şi straturi) de celule rotunde, mari şi clare, bogate în glicogen; în nuclee cromatina e repartizată neuniform, sunt multe mitoze atipice. Stroma e alcătuită din ţesut conjunctiv fibrilar fin cu infiltrate vaste din limfocite, plasmocite, uneori şi eozinofile (fig.113). Primele metastaze apar în ganglionii limfatici paraortali şi iliaci, metastazele hematogene – în plămâni, ficat, rinichi, pleură.

Tumoarea stromei sexuale poate apărea din glandulocite (celulele Leydig) şi se numeşte *tumoare cu celule Leydig* sau *leidigom,* tumoarea din sustentocite (celulele Sertoli) se numeşte *tumoare cu celulele Sertoli.* Ambele forme de tumori se întâlnesc rar, au o evoluţie benignă. Tumoarea cu celule Leydig provoacă la copii pubertate

precoce, la adulţi – ginecomastie; tumoarea cu celule Sertoli se manifestă prin feminizare, ginecomastie.

GLANDA TIROIDĂ

Tumorile glandei tiroide sunt diverse, deoarece fiecare din celulele ei (A,B şi C) poate fi sursă de dezvoltare a t u m o r i l o r b e n i g n e (adenoame) şi m a l i g n e (cancer).

Adenoamele tiroidiene sunt diverse. *Adenomul folicular* se dezvoltă din celule A şi B, şi după structură se aseamănă cu glanda tiroidă, fiind constituit din foliculi mici (microfolicular) şi mai mari (macrofolicular). *Adenomul solid* provine din celule C, care secretă calcitonină. Celulele tumorale sunt mari, cu citoplasma clară oxifilă, proliferând printre foliculii umpluţi cu coloid. Tumorile în care apar formaţiuni chistice cu structuri ramificate papilare prezintă *adenoame papilare* ale tiroidei. Prezenţa structurilor papilare în adenom este un semn nefavorabil în ce priveşte malignizarea.

Cancerul tiroidian de cele mai multe ori se dezvoltă din adenomul preexistent şi histologic este reprezentat de câteva forme.

Carcinomul folicular apare în baza adenomului folicular, fiind constituit din celule foliculare atipice, care infiltrează capsula şi pereţii vaselor. Adesea apar metastaze hematogene în oase. Una din variantele acestei tumori este *struma proliferantă Langhans*, în care atipia celulară nu este exprimată, dar apare predispoziţia spre creştere infiltrativă şi metastazare. Cancerul folicular din c e l u l e - A are evoluţie şi prognostic relativ favorabile, metastazele făcându-şi apariţia în perioadele tardive ale bolii. Cancerul din c e l u l e l e – B evoluează lent, însă prognosticul lui este mai puţin favorabil, deoarece de timpuriu apar metastaze în plămâni şi oase.

Carcinomul papilar după incidenţă ocupă primul loc printre tumorile maligne ale tiroidei. Este format din cavităţi de diverse dimensiuni, tapetate cu epiteliu atipic şi umplute cu papile, descendente din pereţii chisturilor; pe alocuri papilele infiltrează pereţii cavităţilor şi capsula tumorii. Una din variantele carcinomului papilar, care se dezvoltă din celulele - A, este *microcarcinomul sclerozant*, sau *microcarcinomul în cicatrice*, depistat incidental la examen microscopic.

Carcinomul solid (medular) cu amiloidoza stromei histogenetic este legat de celulele – C, ceea ce se confirmă prin prezenţa calcitoninei în tumoare şi asemănarea ultrastructurii celulelor tumorii cu celulele – C. În stroma tumorii se depistează amiloid, produs de celulele tumorale (amiloid APUD).

Carcinomul nediferenţiat se dezvoltă predominant la oamenii de vârstă înaintată, mai frecvent la femei. Este alcătuit din celule amplasate dezordonat sau în cuiburi de diferite dimensiuni, uneori foarte mici *(carcinom cu celule mici)* sau gigante *(carcinom gigantocelular)*.

GLANDELE PARATIROIDE

Tumoarea benignă – *adenomul* glandelor paratiroide – se dezvoltă din celulele principale. Celulele atipice cu nuclee hipercrome formează acine, trabecule, chisturi cu proliferări papilare. Tumoarea este hormonal-activă, fiind însoţită de hiperparatiroidie, care stă la baza *osteodistrofiei fibroase* (vezi *Afecţiunile sistemului osteomuscular*).

Carcinomul glandelor paratiroide se întâlneşte rar şi nu are careva trăsături morfologice specifice.

SUPRARENALELE

Tumorile hormonal-active ale suprarenalelor se dezvoltă din celulele stratului cortical sau medular. Ele pot fi benigne şi maligne.

Tumori benigne ale stratului cortical al suprarenalelor sunt adenoamele adrenocorticale, care pot avea structură diferită. *Adenomul adrenocortical clarocelular,* unic sau multiplu, este alcătuit din celule mari cu citoplasma clară, bogată în lipide. Se manifestă prin hiperaldosteronism (sindromul Conn), din care cauză este numit şi *aldosterom.*

Adenomul adrenocortical cu celule întunecate este constituit din celule mici întunecate, care conţin lipofuscină şi formează cordoane anastomozante. Se manifestă prin activitate androgenă *(androsterom),* apar semne de virilism (masculinizare, din lat. *vir*-bărbat), mai rar – prin sindromul Cushing. *Adenomul adrenocortical mixt,* constituit din celule clare şi întunecate, se manifestă prin hipercorticism (sindromul Cushing), de unde şi denumirea de *corticosterom. Adenomul cu celule ale zonei glomerulare* este alcătuit din celule spumoase, lipsite de lipide; structura lui aminteşte zona glomerulară a suprarenalei. Clinic se manifestă prin secreţia excesivă de mineralocorticoizi.

Tumoare malignă a stratului cortical al suprarenalelor este *carcinomul adrenocortical.* Se caracterizează prin structură polimorfă, creştere invazivă, metastazare predominant hematogenă. Se întâlneşte rar.

Tumoarea benignă a stratului medular al suprarenalelor se numeşte feocromocitom (din grec. *phaios* – întunecat şi *chroma* – culoare). *Feocromocitomul* reprezintă o tumoare hormonal-activă, de obicei unilaterală, pe secţiune de culoare roşie-cenuşie sau brună-cenuşie, alcătuită din celule polimorfe cu citoplasma clară (celulele ţesutului cromafin), care secretă cantităţi mari de catecolamine, ceea ce condiţionează creşterea tensiunii arteriale şi alte dereglări.

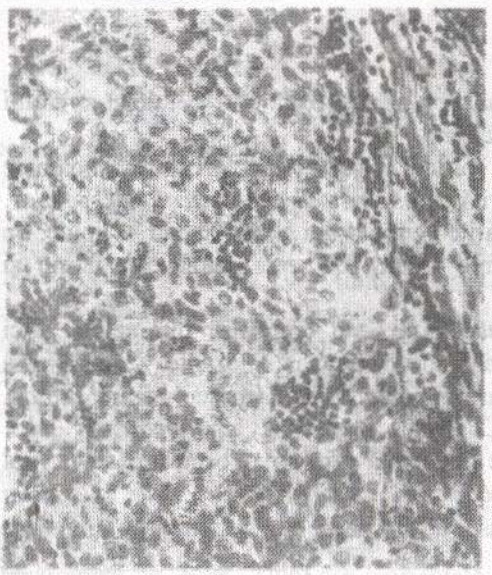
Tumoarea malignă a stratului medular al suprarenalelor – *feocromocitomul malign (feocromoblastomul malign)* se deosebeşte printr-o atipie celulară pronunţată; se întâlneşte extrem de rar.

TIMUSUL

Tumorile timusului – timoamele – se dezvoltă din celulele epiteliale corticale şi medulare. Pot fi benigne şi maligne cu aspect de noduli incapsulaţi solitari sau multipli, ce pot invada organele mediastinului anterior. Evoluţia clinică este simptomatică sau cu semne de compresiune a organelor circumiacente, precum şi de maladii autoimune (miastenie, lupus eritematos diseminat, artrită reumatoidă ş.a.) sau sindroame imunodeficitare.

În funcţie de gradul de infiltrare a ţesutului tumoral cu limfocite - T se disting timoame cu conţinut *minimal, moderat şi considerabil* de limfocite.

Morfologic se deosebesc 4 tipuri de timoame /Müller – Hermelink H., 1986/. *Timomul corticocelular* se dezvoltă din epiteliul cortical şi din celulele corpusculilor Hassall, fiind constituită din celule mari poligonale cu nucleele rotunde clare. Tumoarea adesea e malignă (fig.114, p.224).



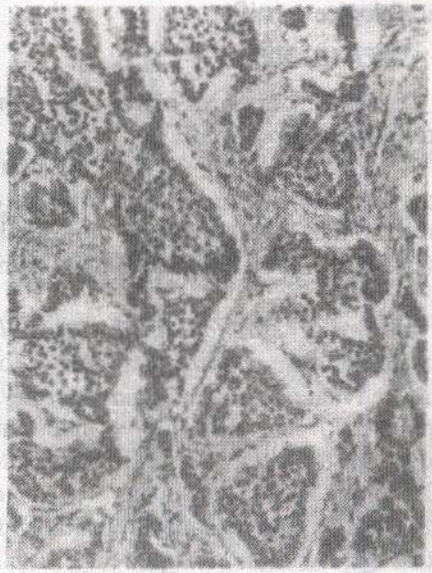


Fig. 114. Timom corticocelular malign cu o cantitate minimală de limfocite.
Fig. 115. Carcinoid.

Timomul medulocelular provine din epiteliul substanței medulare și poate fi format din celule alungite cu nuclee ovale întunecate, care formează cuiburi și travee *(timom fusocelular)*. Tumoarea, de obicei, e benignă.

Timomul celular-mixt se caracterizează prin combinarea semnelor morfologice ale celor două variante precedente.

Timomul granulomatos. Printre celulele acestei tumori se întâlnesc celule epiteliale multinucleate atipice, asemănătoare cu celulele Berezovski-Sternberg în limfogranulomatoză. Tumorile maligne ale timusului, formate din celule atipice, asemănătoare epiteliului pavimentos sau glandular, sunt numite *carcinom pavimentos* sau *adenocarcinomul timusului.*

HIPOFIZA

M o r f o l o g i c se disting *adenoame cromofobe, eozinofile și bazofile.* Ele pot poseda activitate hormonală, fiind însoțite de dezvoltarea sindromului caracteristic.

Printre adenoamele hipofizare hormonal-active se disting tipurile: *somatotrop* (adenom eozinofil); *prolactin* (adenom cromofob sau eozinofil); *adenom din celule, care secretă ACTH* (adenom cromoforb sau bazofil); *adenom din celule, care secretă hormonul tireotro* (adenom cromofob sau bazofil); *adenom din celule, care secretă hormonul foliculo-stimulant* (adenom cromofob); întâlnește extrem de rar (la eunuci).

Se întâlnesc analogi m a l i g n i (cancer) ai adenoamelor hipofizare.

EPIFIZA

Tumoarea organospecifică a epifizei – *pinealomul* – este constituită din epiteliu glandular și nevroglie; cauzează tulburări metabolice și hormonale în organism. Se întâlnește rar.

PANCREASUL

Tumorile aparatului insular al pancreasului aparţin de tumorile sistemului APUD sau *apudoame*.

Adenoamele din celulele insulare se numesc *insuloame*. Sunt hormonal-active. Se disting trei forme de insuloame: 1) insulom din celule - β, care produc insulină (insulomul - β); 2) insulom din celule - α, care produc glucagon (insulom - α); 3) insulom din celule - G, care secretă gastrină (insulom - G). Insulomul - β se manifestă prin hiperinsulinism şi hipoglicemie, insulomul - α – prin hiperglicemie paroxistică sau constantă, insulomul - G – prin dezvoltarea ulcerelor în stomac şi duoden (insulom ulcerogenic), ceea ce constituie esenţa sindromului Zollinger–Ellison.

Variantele maligne ale insuloamelor se numesc *insuloame maligne;* ele îşi pot păstra activitatea hormonală.

TRACTUL GASTROINTESTINAL

În mucoasa stomacului şi a intestinului se întâlneşte o tumoare specifică – *carcinoidul,* care se dezvoltă din celulele enterocromafine Kulciţki. Aceste celule sunt reprezentanţi ai sistemului APUD, de aceea carcinoidul este considerat un apudom. Mai frecvent sunt afectate diferite sectoare ale intestinului (apendicele vermicular), mai rar – stomacul. Tumoarea, de obicei, are dimensiuni nu prea mari, pe secţiune e de culoare galbenă, constă din cuiburi şi cordoane de celule poligonale, separate prin straturi de ţesut conjunctiv (fig.115, p.224). Celulele conţin lipide birefringente, precum şi serotonină, ceea ce explică reacţia lor cromafină şi argentafină. Carcinomul poate fi însoţit de *sindromul carcinoid* (creşterea tensiunii arteriale, lezarea inimii ş.a.). În cazuri rare carcinoidul se poate maligniza – *carcinoid malign* – şi da metastaze.

TUMORILE MEZENCHIMALE

Din mezenchim în ontogeneză se dezvoltă ţesutul conjunctiv, vasele, muşchii, ţesuturile aparatului locomotor, seroasele, sistemul hematopoietic. În anumite condiţii toţi derivaţii lui pot deveni sursă de proliferare tumorală. Tumorile mezenchimale se pot dezvolta din ţesut conjunctiv (fibros), adipos şi muscular, din vasele sanguine şi limfatice, din ţesutul sinovial, mezotelial şi osos; pot fi benigne şi maligne. Varietăţile principale ale acestui grup de tumori sunt expuse în tabelul 9 (p.226).

Tumorile benigne

Varietăţile tumorilor mezenchimale benigne sunt diverse (vezi tabelul 9).

Fibromul este o tumoare din ţesut conjunctiv (fibros) şi constă, de obicei, dintr-un nodul de ţesut conjunctiv diferenţiat, fasciculele fibrilare şi vasele fiind orientate în diferite direcţii (fig.116, p.227). Se disting două forme de fibrom: **dur** cu predominarea fasciculelor colagene asupra celulelor şi **moale,** constituit din ţesut conjunctiv lax cu un număr mare de celule de tipul fibroblaştilor şi fibrocitelor.

Localizarea tumorii este cea mai variată, mai frecvent întâlnindu-se în piele, uter, glanda mamară şi alte organe. Pe piele fibromul uneori stă pe un picioruş. Localizarea fibromului pe baza craniului, în canalul vertebral sau în orbită poate avea urmări grave.

Tabelul 9. **Tumorile mezenchimale**

Sursa tumorii	Tumori benigne	Tumori maligne
Ţesut conjunctiv (fibros)	Fibrom: dur, moale, desmoid	Fibrosarcom: diferenţiat, nediferenţiat
	Dermatofibrom (histiocitom)	Dermatofibrom proieminent (histiocitom malign)
Ţesut adipos	Lipom	Liposarcom
	Hibernom	Hibernom malign
Ţesut muscular	Leiomiom	Leiomiosarcom
	Rabdomiom	Rabdomiosarcom
	Tumoare cu celule granulare	Tumoare malignă cu celule granulare
Vase sanguine	Hemangiom: capilar, venos, cavernos;	Angiosarcom: hemangioendoteliom malign,
	hemangiopericitom benign	hemangiopericitom malign
	Tumoarea glomică (glomangiom)	
Vase limfatice	Limfangiom	Limfangiosarcom (limfangioendoteliom malign)
Membrane sinoviale	Sinoviom benign	Sinoviom malign
Ţesut mezotelial	Mezoteliom benign	Mezoteliom malign
Ţesut osos	Osteom, osteoblastom benign	Osteosarcom
Ţesut cartilaginos	Condrom, condroblastom benign	Condrosarcom

Desmoidul este o varietate originală a fibromlui, localizată mai frecvent în peretele anterior al abdomenului. E constituit după tipul fibromului dur, însă adesea tinde spre creştere infiltrativă. După extirpare uneori recidivează. Se întâlneşte mai cu seamă la femei, creşterea tumorii intensificându-se în sarcină.

Dermatofibromul (histiocitomul) este o tumoare în formă de nodul mic, pe secţiune de culoare galbenă sau brună; se întâlneşte mai frecvent la nivelul pielii picioarelor. E constituit dintr-o sumedenie de capilare, printre care e amplasat ţesutul conjunctiv sub formă de structuri ritmice, care conţin celule de tipul fibroblaştilor, histiocitelor-macrofagi şi fibrocite. Sunt caracteristice celulele gigante polinucleate, bogate în lipide şi hemosiderină (*celulele Touton*).

Lipomul este o tumoare solitară sau multiplă din ţesut adipos. Are aspect de nodul (noduli) constituit din lobuli adipoşi de formă neregulată şi dimensiuni diferite. Se întâlneşte pretutindeni, unde există ţesut adipos. Uneori lipomul nu are limite clare şi infiltrează ţesutul conjunctiv intermuscular, cauzând atrofia muşchilor (*lipom intramuscular sau infiltrativ).*

Hibernomul este o tumoare rar întâlnită de tipul ţesutului gras brun. Are aspect de nodul de structură lobulată; e constituit din alveole şi lobuli, formaţi din celule rotunde

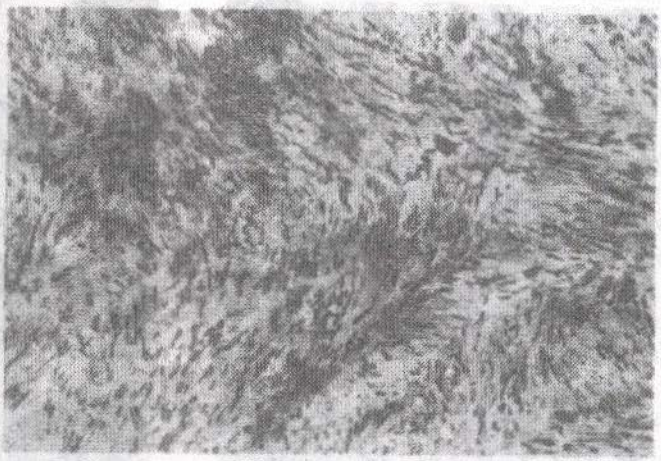


Fig. 116. Fibrom.

sau poligonale cu citoplasma granulară sau spumoasă din cauza prezenţei vacuolelor cu lipide (celule adipoase multiloculare).

Leiomiomul este o tumoare din muşchi netezi. Fasciculele de celule musculare netede sunt dispuse haotic, stroma este formată din straturi intermediare de ţesut conjunctiv prin care trec vase sanguine şi limfatice. Dacă stroma e dezvoltată în exces, tumoarea se numeşte *fibromiom*. Leiomiomul poate atinge dimensiuni mari, mai cu seamă în uter (fig.117). Adesea în el se remarcă modificări secundare reprezentate de necroză, formaţiuni chistice, hialinoză.

Rabdomiomul este o tumoare din celulele muşchilor striaţi, care amintesc fibrele musculare embrionare şi mioblaştii. Deseori este o consecinţă a tulburării morfogenezei ţesutului şi se combină cu alte anomalii (vezi *Boli de copii*). De ex., rabdomioamele miocardului apar, de obicei, în tulburările de dezvoltare ale encefalului (aşa-numita scleroză tuberoasă).

Tumoare cu celule granulare (tumoarea Abrikosov) are, de obicei, dimensiuni mici, dispune de capsulă, se localizează în limbă, piele, esofag. E constituită din

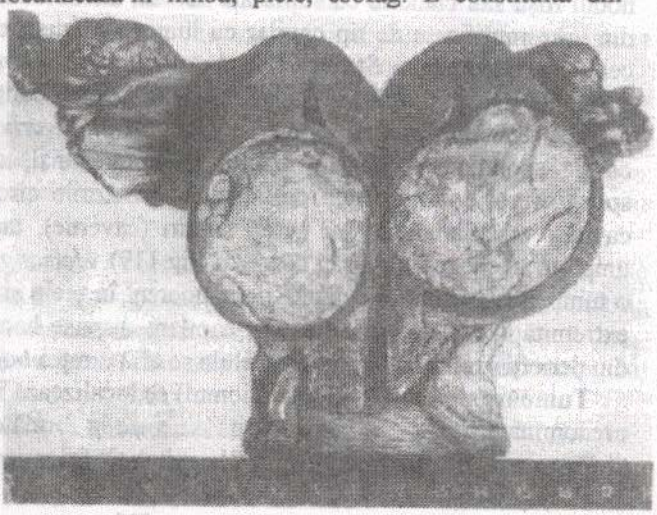
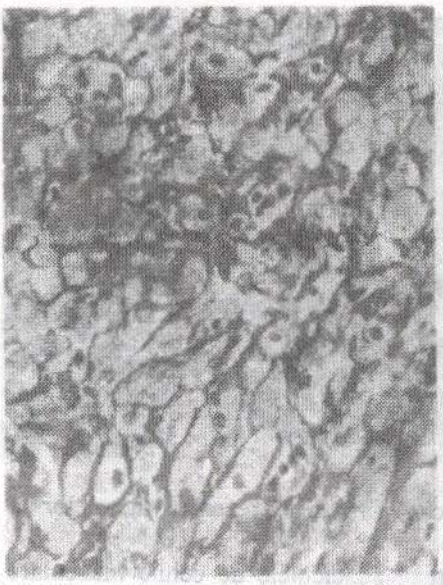


Fig. 117. Nodul de fibromiom în uter (în secţiune).



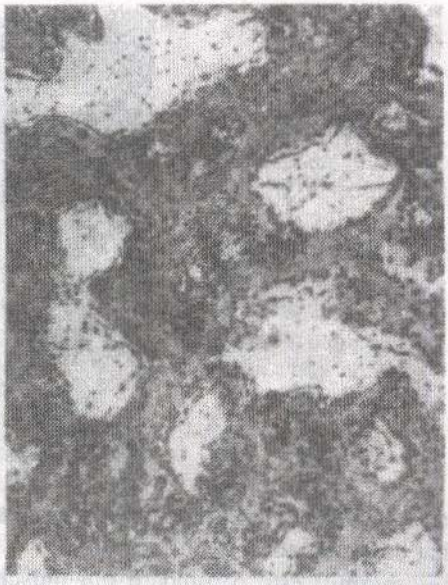


Fig. 118. Tumoare cu celule granulare (tumoarea Abrikosov).

Fig. 119. Hemangiom cavernos.

celule de formă rotundă, dispuse compact, citoplasma cărora e microgranulară , lipsită de lipide (fig. 118). A. I. Abrikosov, care pentru prima dată a descris această tumoare în a.1925, considera că ea se dezvoltă din mioblaşti (miom din mioblaşti). În ultimii ani se expune părerea despre originea ei histiocitară sau neurogenă.

Hemangiomul este o noţiune generalizatoare, care include neoformaţiunile disembrioplazice şi cu caracter blastomatos. Se distinge hemangiomul capilar, venos, cavernos şi hemangiopericitomul benign. *Hemangiomul capilar* se localizează în piele, mucoasa tractului gastrointestinal, ficat; se observă mai frecvent la copii. Prezintă un nodul roşu sau cianotic cu suprafaţa netedă, mamelonată sau papiliferă; este constituit din vase ramificate de tip capilar cu lumenul îngust; e tipic caracterul polinucleat al celulelor endoteliale. Stroma e laxă sau fibroasă. *Hemangiomul venos* cu aspect de nodul constă din cavităţi vasculare, ale căror pereţi conţin fascicule de fibre musculare netede, asemănătoare cu venele. *Hemangiomul cavernos* se întâlneşte în ficat, piele, oasele spongioase, muşchi, tractul gastrointestinal, encefal. Are aspect de nodul spongios roşu-siniliu, bine delimitat de ţesuturile circumiacente. Este constituit din cavităţi vasculare mari cu pereţi subţiri (caverne), tapetate cu celule endoteliale şi umplute cu sânge lichid sau coagulat (fig.119). *Hemangiopericitomul benign* reprezintă o tumoare vasculară localizată preponderent în piele şi în straturile intermusculare ale extremităţilor. Este constituit din capilare dispuse haotic şi circumscrise de manşoni din pericîţi proliferativi; printre celule se află o reţea bogată de fibre argentafine.

Tumoarea glomică (glomangiomul) se localizează în pielea mâinilor şi picioarelor, predominant pe degete; e constituită din vase în formă de fante tapetate cu endoteliu şi circumscrise de mansoane din celule epiteliale (glomice); tumoarea e bogată în nervi.

Limfangiomul se dezvoltă din vase limfatice, care proliferează în diferite direcţii şi formează un nodul sau o îngroşare difuză a organului (în limbă – *macroglosie;* în buză – *macrocheilie*). Pe secţiunea tumorii se văd cavităţi de diverse dimensiuni, umplute cu limfă.

Sinoviomul benign se dezvoltă din elementele sinoviale ale tecilor tendinoase şi ale tendoanelor. E constituit din celule mari polimorfe, dispuse sub formă de alveole şi celule gigante polinucleate (*gigantom*). Printre celule trec fascicule de fibre conjunctive, adesea hialinizate; vase sunt puţine. În partea centrală a tumorii uneori se întâlnesc celule xantomatoase.

Mezoteliomul benign este o tumoare din ţesut mezotelial. De obicei reprezintă un nodul dens în membranele seroase (pleură) şi după structură se aseamănă cu fibromul (*mezoteliom fibros*).

Printre tumorile oaselor se disting *tumori osteogene* şi *condrogene, tumoarea gigantocelulară şi tumorile osteomedulare.*

Tumori benigne osteogene sunt osteomul şi osteoblastomul benign, condrogene – condromul şi condroblastomul benign. **Osteomul** se poate dezvolta atât în oasele tubulare, cât şi în cele spongioase; mai frecvent în oasele craniului. Osteomul extraosos se întâlneşte în limbă şi glanda mamară. Se disting *osteoame spongioase şi compacte. Osteomul spongios* e constituit din trabecule osoase dispuse haotic, printre care proliferează ţesut conjunctiv fibrilar; *osteomul compact* reprezintă un masiv de ţesut osos, lipsit de structură osteoidă obişnuită.

Osteoblastomul benign constă din trabecule osteoide mici anastomozante şi parţial din trabecule osoase calcificate (*osteoid – osteom*), printre care se află multe vase şi ţesut fibro-celular cu osteoclaşti polinucleaţi,

Condromul este o tumoare, care se dezvoltă din cartilaj hialin, densă, pe secţiune cu aspect de cartilaj hialin. Este constituit din celule mature de cartilaj hialin cu amplasament haotic, incluse în substanţa fundamentală; poate atinge dimensiuni mari. Cel mai des se localizează în oasele mâinilor şi picioarelor, vertebre, stern, oasele bazinului. Dacă tumoarea se localizează în sectoarele periferice ale osului, ea se numeşte e c c o n d r o m, în sectoarele centrale ale osului – e n c o n d r o m.

Condroblastomul benign se deosebeşte de condrom prin prezenţa condroblaştilor şi substanţei interstiţiale condroidale; e mai pronunţată reacţia osteoclaştilor.

Tumoarea gigantocelulară – vezi *Afecţiunile sistemului dentomaxilar şi ale organelor cavităţii bucale.*

Tumorile maligne

Tumorile mezenchimale maligne constau din celule imature, derivate ale mezenchimului (vezi tabelul 9). Se disting prin atipie celulară, care uneori este atât de exprimată, încât e imposibil de a stabili originea adevărată a tumorii.

În astfel de cazuri sunt bine venite metodele histochimice, imunomorfologice, microscopia electronică şi cultura de ţesuturi.

Tumoarea mezenchimală malignă este desemnată prin termenul "sarcom" (din grec. *sarcos* – carne). Pe secţiune ea aminteşte carnea de peşte, metastazează, de regulă, pe cale hematogenă.

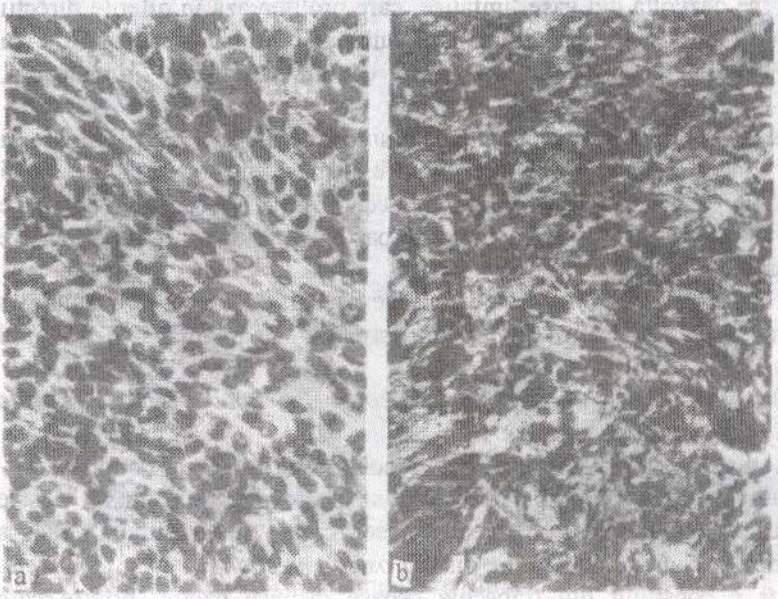


Fig. 120. Fibrosarcom.

a – diferenţiat (sarcom fibro-celular); b – slab diferenţiat (sarcom celular).

Fibrosarcomul este o tumoare malignă din ţesut conjunctiv fibrilar (fibros); se depistează mai frecvent pe braţ, coapsă. În unele cazuri este delimitat, având formă de nodul, în altele limitele lui sunt estompate, tumoarea infiltrând ţesuturile moi. Este constituit din celule imature de tipul fibroblaştilor şi fibre colagene. În funcţie de gradul de maturitate şi de interrelaţia dintre elementele celulare şi fibrilare ale tumorii se distinge fibrosarcomul diferenţiat şi slab diferenţiat. Fibrosacromul diferenţiat are structură fibro-celulară (*sarcom fibro-celular;* vezi fig. 120), componentul fibrilar predominând asupra celui celular. Fibrosarcomul slab diferenţiat e constituit din celule imature polimorfe cu o abundenţă de mitoze (*sarcom celular* – vezi fig.120), posedă o malignitate mai pronunţată şi mai frecvent dă metastaze. Sarcoamele din celule rotunde sau polimorfe pot avea o histogeneză neelucidată, astfel de tumori fiind inclasificabile.

Dermatofibromul proeminent (histiocitomul malign) se deosebeşte de dermatofibrom (histiocitom) prin abundenţa celulelor de tipul fibroblaştilor cu mitoze. Se caracterizează printr-o creştere infiltrativă lentă, recidive, dar metastazează rar.

Liposarcomul (lipomul lipoblastic) este o tumoare malignă din ţesut adipos. Se întâlneşte relativ rar, atinge dimensiuni mari, pe secţiune are aspect slăninos. Este constituit din lipocite cu divers grad de maturitate şi din lipoblaşti. Se disting câteva tipuri de liposarcoame: *predominant intens diferenţiat; predominant mixoid (embrionar); predominant cu celule rotunde; predominant polimorfocelular.*

Liposarcomul creşte relativ lent şi un timp îndelungat nu dă metastaze.

Hibernomul malign se deosebeşte de hibernom printr-un polimorfism strict al celulelor, printre care se întâlnesc celule gigante.

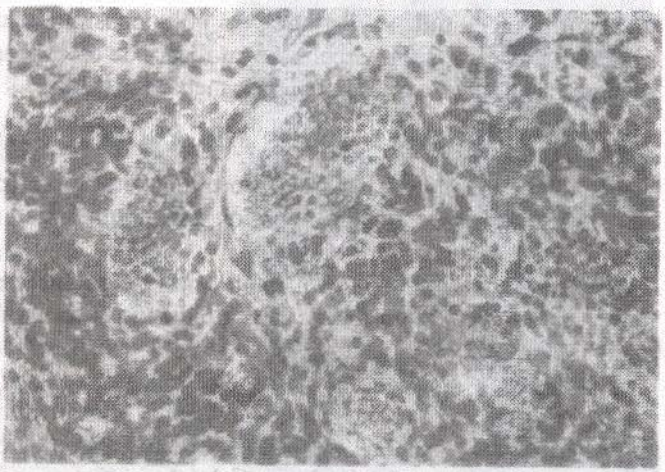


Fig. 121. Angiosarcom.

Leiomiosarcomul este o tumoare malignă din celule musculare netede *(leiomiom malign)*. Spre deosebire de leiomiom se caracterizează printr-o atipie celulară şi tisulară pronunţată, un număr mare de celule cu mitoze tipice şi atipice. Uneori atipia atinge un grad atât de înalt, încât e imposibil de a stabili histogeneza tumorii.

Rabdomiosarcomul este o tumoare malignă din muşchi striaţi *(rabdomiom malign)*. Structura lui este extrem de polimorfă, celulele pierd analogia cu musculatura striată. Însă decelarea unor celule cu striaţie transversală, cât şi rezultatele examenului imunohistochimic cu utilizarea serului specific, permit de a identifica tumoarea.

Tumoarea granulocelulară malignă este un analog malign al miomului din mioblaşti, sau al tumorii Abrikosov (*mioblastom malign*), se întâlneşte extrem de rar. Se aseamănă cu rabdomiomul malign, conţine celule atipice cu citoplasmă granulară.

Angiosarcomul este o tumoare malignă de origine vasculară, bogată în celule atipice endoteliale sau pericitare (fig.121). În primul caz ea este numită *hemangioendoteliom malign, în al doilea – hemangiopericitom malign*. Tumoarea se distinge printr-o malignitate înaltă şi metastazare timpurie.

Limfangiosarcomul apare pe fondul limfostazei cronice şi reprezintă fante limfatice cu celule endoteliale proliferante atipice *(limfangioendoteliom malign)*.

Sarcomul sinovial (sinoviomul malign) se întâlneşte în articulaţiile mari. Are o structură polimorfă; în unele cazuri predomină celule polimorfe clare, formaţiuni glandulare pseudoepiteliale şi chisturi; în altele – celulele atipice de tipul fibroblaştilor şi fibrele colagene, precum şi structuri, care amintesc tendoanele.

Mezoteliomul malign se dezvoltă în peritoneu, mai rar în pleură şi pericard. E constituit din celule mari atipice cu citoplasmă vacuolizată, se întâlnesc frecvent structuri tubulare şi papilare *(mezoteliom epitelial)*.

Osteosarcomul (sarcomul osteogen) este o tumoare malignă a oaselor, constituită din ţesut osteogen bogat în celule de tip osteoblastic extrem de atipice cu un număr mare de mitoze, precum şi din ţesut osos primitiv. În funcţie de predominarea osteogenezei sau a osteolizei se disting formele *osteoblastică şi osteolitică* de osteosarcom.

Condrosarcomul se distinge prin polimorfismul celulelor cu mitoze atipice, tipul condroid al substanței intercelulare cu focare de osteogeneză, mixomatoză, necroze. Se caracterizează printr-o creștere lentă, metastaze tardive.

TUMORILE ȚESUTULUI MELANOFORMATOR

Celulele melanoformatoare de origine neurogenă (melanocitele) pot servi drept sursă de dezvoltare a formațiunilor pseudotumorale, numite nevi, și a tumorilor adevărate – melanoamelor.

Nevii se întâlnesc la nivelul pielii, deseori pe față, trunchi, prezentând formațiuni proeminente de culoare întunecată. Se disting câteva variante de nevi, dintre care cei mai importanți sunt: nevul joncțional sau limitrof; intradermic; compus (mixt); epitelioid sau fusocelular (juvenil); albastru. *Nevul joncțional (limitrof)* estre reprezentat de cuiburi de celule nevice la hotarul dintre epiderm și derm. *Nevul intradermic*, cel mai des întâlnit, este constituit din cuiburi și cordoane de celule nevice, cantonate numai în derm. Celulele nevice conțin multă melanină. Adesea se depistează celule nevice gigante polinucleate. *Nevul compus* are trăsături specifice atât celui joncțional, cât și celui intradermic *(nev mixt)*. *Nevul epitelioid (fusocelular)* se întâlnește pe față preponderent la copii *(nev juvenil)*, fiind constituit din celule fusiforme și celule epitelioide cu citoplasmă clară. Sunt caracteristice celulele gigante polinucleate, asemănătoare celulelor Langhans sau celulelor Touton. Melanină în celule e puțină sau ea lipsește. Celulele nevice formează cuiburi la hotar cu epidermul și în grosimea dermului. *Nevul albastru* se întâlnește la oamenii de 30-40 de ani în derm, mai frecvent în regiunea feselor și a extremităților. Are aspectul unui nodul cu nuanță albăstruie, alcătuit din melanocite proliferante, care pot invada țesutul celular subcutanat. După structură nevul albastru se aseamănă cu melanomul, însă este o neoformațiune benignă și doar uneori poate da recidive.

Melanomul (melanoblastom, melanom malign) este o tumoare malignă a țesutului melanoformator, una din tumorile cu cel mai înalt grad de malignitate și cu o predispoziție pronunțată la metastazare. Se dezvoltă în derm, stratul pigmentar al retinei, meninge, stratul medular al suprarenalelor, rareori – în mucoase. E posibilă dezvoltarea melanomului din nev. Majoritatea melanoamelor se localizează în pielea de pe față, extremități, trunchi. Melanomul poate avea aspectul unei pete cafenii cu incluzii rozatice sau negre (*melanom cu extindere superficială*), de nodul sau placă neagră-albăstruie (*forma nodulară de melanom*). Este alcătuit din celule fusiforme sau polimorfe monstruoase (fig.122, p.233). În citoplasma majorității lor se depistează melanină de culoare brună-gălbuie. Uneori se întâlnesc *melanoame apigmentare*. Tumoarea conține multe mitoze, se observă focare de hemoragii și necroză. La dezintegrarea tumorii în sânge se varsă o cantitate mare de melanină și promelanină, ceea ce poate duce la melaninemie și melaninurie. Melanomul de timpuriu dă metastaze hematogene și limfogene.

TUMORILE SISTEMULUI NERVOS ȘI ALE MENINGELOR

Tumorile sistemului nervos se disting printr-o mare diversitate, deoarece iau naștere din diferite elemente ale sistemului nervos: central, vegetativ, periferic, precum

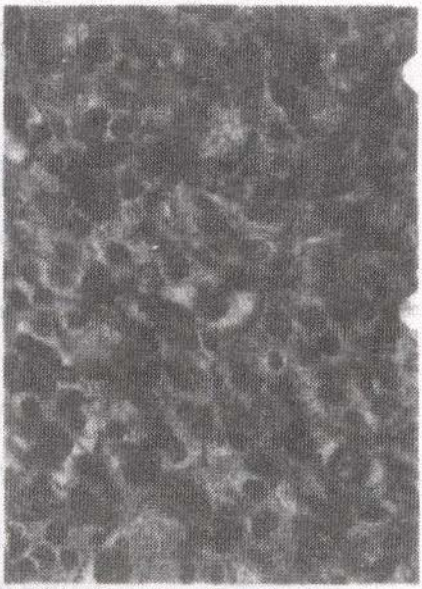


Fig. 122. Melanom.

şi din elementele mezenchimale din componenţa acestui sistem. Ele pot fi mai mult sau mai puţin mature, adică b e n i g n e ş i m a l i g n e. Localizându-se în encefal sau măduva spinării, ele în fond totdeauna sunt maligne, deoarece chiar şi la o creştere lentă exercită presiune asupra centrelor de importanţă vitală, dereglând funcţiile acestora.

Tumorile SNC se împart în neuroectodermale şi meningovasculare (tabelul 10,p.234).

Tumorile neuroectodermale

Tumorile neuroectodermale (neuroepiteliale) ale encefalului şi măduvei spinării sunt constituite din derivaţii neuroectodermului. Spre deosebire de tumorile altor organe, au o origine preponderent disontogenetică, deci se dezvoltă din aglomerări reziduale de celule precursoare ale elementelor mature ale SNC, şi apartenenţa lor histogenetică uneori se stabileşte cu mari dificultăţi. Mai frecvent componenţa celulară a tumorilor corespunde anumitor faze de dezvoltare ale elementelor neuronale şi gliale ale sistemului nervos. Tumorile neuroectodermale pot fi: astrocitare, oligodendrogliale, ependimale şi tumorile epiteliului corioid, neuronale, slab diferenţiate şi embrionare (vezi tabelul 10). Tumorile neuroectodermale maligne metastazează, de regulă, în limita cavităţii craniene şi extrem de rar – în organele interne.

Tumorile astrocitare

Tumorile astrocitare (glioamele) se împart în benigne – astrocitomul şi maligne – astroblastomul (astrocitom malign).

Astrocitomul este cea mai des întâlnită tumoare neuroectodermală benignă; se dezvoltă din astrocite. Se observă la persoanele tinere, uneori la copii; se localizează în toate sectoarele encefalului. Diametrul tumorii constituie 5-10 cm, nu totdeauna e clar delimitată de la ţesuturile circumiacente ale encefalului, pe secţiune are aspect omogen, uneori se întâlnesc chisturi. Este săracă în vase, creşte lent.

Se disting trei variante histologice de astrocitom: fibrilar, protoplasmatic şi fibrilar-protoplasmatic (mixt). *Astrocitomul fibrilar* e bogat în fibre gliale, dispuse sub formă de fascicule paralele, conţine un mare număr de celule de tipul astrocitelor (fig.123,p.235). *Astrocitomul protoplasmatic* e alcătuit din celule neuniforme cu prelungiri citoplasmatice, asemănătoare astrocitelor, prelungirile formând plexuri dense. *Astrocitomul fibrilar – protoplasmatic (mixt)* se caracterizează printr-o distribuire uniformă a astrocitelor şi a celulelor gliale cu prelungiri citoplasmatice.

Astroblastomul (astrocitomul malign) se caracterizează prin polimorfism celular, creştere rapidă, necroze, metastaze pe căile de circulaţie ale lichidului cefalorahidian. Se întâlneşte rar.

Tabelul 10. **Tumorile sistemului nervos şi ale meningelor**

Celula de origine	Tumori benigne	Tumori maligne
Tumorile sistemului nervos central		
Tumori neuroectodermale		
Tumori astrocitare		
Astrocit, astroblast	Astrocitom	Astroblastom
Tumori oligodendrogliale		
Oligodendrogliocit, oligodendroglioblast	Oligodendrogliom	Oligodendroglioblastom
Tumori ependimale şi tumori ale epiteliului coroid		
Ependimocit, ependimoblast, epiteliu coroid	Ependimom Papilom de plex coroid	Ependimoblastom Corioidcarcinom
Tumori neuronale		
Ganglioneurocit Ganglioneuroblast	Ganglioneurom (gangliocitom)	Ganglioneuroblastom Neuroblastom
Tumori slab diferenţiate şi embrionare		
Meduloblast Glioblast		Meduloblastom Glioblastom
Tumori meningovasculare		
Meningoteliu	Meningeom	Sacrom meningeal
Tumorile sistemului nervos vegetativ		
Simpatogonii		Simpatoblastom (simpatogoniom)
Ganglioneuroblast		Ganglioneuroblastom
Ganglioneurocit	Ganglioneurom	
Celule paraganglionilor necromafini	Paragangliom necromafin benign (tumoare glomică, chemodectom)	Paragangliom necromafin malign (chemodectom)
Tumorile sistemului nervos periferic		
Lemocit (aşa-numita celulă Schwann)	Neurilemom (schwannomul), neurofibromatoză (boala Recklinghausen)	Neurilemom malign (sarcom neurogen)

Fig. 123. Astrocitom.

Tumorile oligodendrogliale

Tumorile oligodendrogliale pot fi benigne – oligodendrogliomul şi maligne – oligodendroglioblastomul. *Oligodendrogliomul* are aspect de focar de ţesut omogen rozcenuşiu. E constituit din celule rotunde sau fusiforme nu prea mari; sunt caracteristice chisturi mici şi depuneri de calciu. *Oligodendroglioblastomul (oligodendrogliomul malign)* se distinge prin polimorfism celular, abundenţă de mitoze patologice, apariţia focarelor de necroză.

Tumorile ependimale şi tumorile epiteliului coroid

Dintre aceste tumori benigne sunt ependimomul şi papilomul de plex coroid, iar maligne – ependimoblastomul şi corioidcarcinomul.

Ependimomul este un gliom, legat de ependimul ventriculelor cerebrale. El are aspectul unui nodul intra- sau extraventricular, adesea cu chisturi şi focare de necroză. E tipică aglomerarea de celule uni- sau bipolare în jurul vaselor (pseudorozete) şi prezenţa cavităţilor, tapetate cu epiteliu (rozete adevărate).

Ependimoblastomul este o variantă malignă a ependimomului (*ependimom malign*). Se deosebeşte printr-o atipie celulară pronunţată. La adulţi poate aminti glioblastomul, iar la copii – meduloblastomul. Creşte rapid, infiltrând ţesuturile înconjurătoare şi răspândind metastazele prin sistemul de circulaţie a lichidului cefalorahidian.

Papilom de plex coroid (corioidpapilomul) este papilomul din epiteliul plexurilor coroide ale encefalului. Are aspect de nodul vilos în lumenul ventriculelor cerebrale (fig.124, p.236); este constituit din numeroase proliferări viloase ale celulelor epiteliale de formă cubică sau prismatică.

Corioidcarcinomul (papilom de plex coroid malign) are aspect de nodul, dispus în ventricule, legat de plexul coroid. Este constituit din celule de înveliş anaplazice ale plexului coroid (cancer papilar). Se întâlneşte rar.

Tumorile neuronale

Tumorile neuronale sunt ganglioneuromul (gangliocitomul), ganglioneuroblastomul (gangliocitomul malign) şi neuroblastomul.

Ganglioneuromul (gangliocitomul) este o tumoare benignă rară, localizată în regiunea fundului ventriculului III, mai rar în emisferele cerebrale. Este constituită din celule ganglionare mature, aglomerările lor fiind delimitate prin fascicule de stromă glială.

Ganglioneuroblastomul este un analog malign al ganglioneuromului *(gangliocitomul malign)*, prezentând o tumoare extrem de rară a SNC. Se distinge prin polimorfism celular, se aseamănă cu gliomul malign.

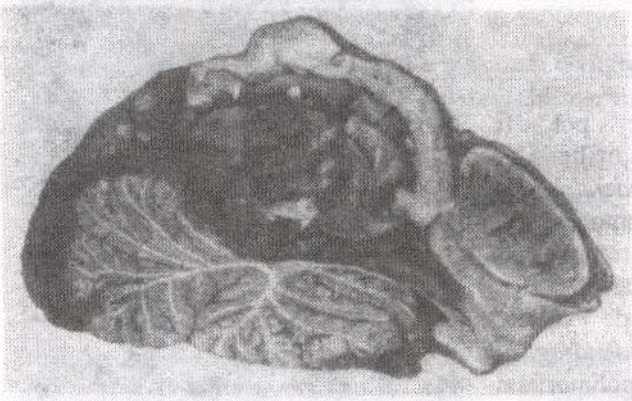


Fig. 124. Papilom coroid.

Neuroblastomul, tumoare cerebrală cu malignitate sporită, se întâlneşte la copii. E constituită din celule mari cu nucleu vezicular, numeroase mitoze; celulele cresc în formă de sinciţiu, sunt prezente multe vase cu pereţii subţiri.

Tumorile slab diferenţiate şi embrionare

Din acest grup fac parte meduloblastomul şi glioblastomul. *Meduloblastomul* este o tumoare constituită din cele mai mari imature celule – meduloblaşti, şi de aceea se distinge printr-o malignitate exprimată; sediul preferat – vermisul. Se întâlneşte cu preponderenţă la copii (vezi *Boli de copii*).

Glioblastomul este o tumoare malignă a encefalului, care cedează după incidenţă astrocitomului. Se întâlneşte mai frecvent la vârsta de 40-60 ani în substanţa albă din orice segment cerebral. Are o consistenţă moale, pe secţiune aspect pestriţ în

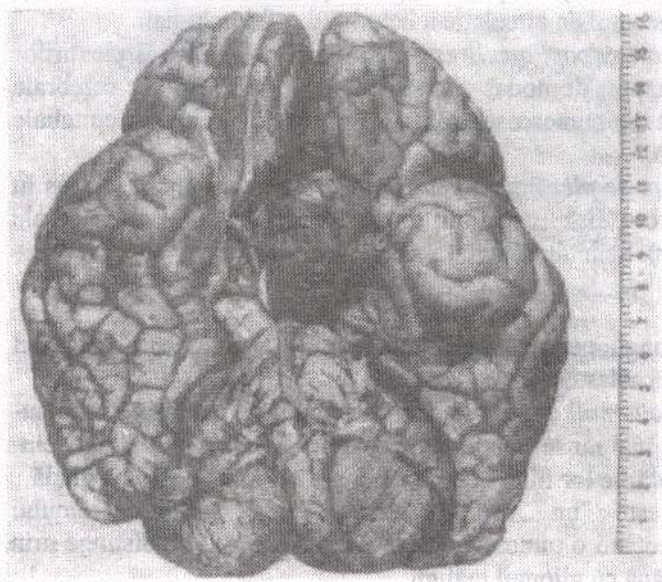


Fig. 125. Meningiom.

legătură cu prezenţa focarelor de necroză şi hemoragii; limitele ei sunt estompate. Este constituită din celule de diferite dimensiuni, care se disting prin forma diversă a nucleelor, dimensiunile lor şi conţinutul de cromatină. Celulele conţin mult glicogen. Sunt frecvente mitozele patologice: tumoarea creşte rapid şi poate duce la moartea bolnavului timp de câteva luni. Metastazele se dezvoltă numai în limita encefalului.

Tumorile meningovasculare

Aceste tumori apar din meninge şi ţesuturi înrudite cu acesta. Cele mai întâlnite sunt meningiomul şi sarcomul meningeal.

Meningiomul este o tumoare benignă, constituită din celulele leptomeningelui. Meningeomul format din arahnoendoteliu – celulele de înveliş ale arahnoidei, se numeşte *arahnoendoteliom.* Tumoarea are aspect de nodul dens, legat de pahimeninge, mai rar de leptomeninge (fig.125, p.236), constituit din celule endotelioide, care aderă intim una la alta, formând aglomerări în formă de cuiburi. Adesea celulele generează nişte structuri microconcentrice (*arahnoendoteliomul meningoteliomatos*); în aceste structuri se poate depune calciul cu formarea aşa-numiţilor *corpusculi psamomatoşi.* Meningiomul poate fi constituit din fascicule celulare şi fibre conjunctive – *arahnoendoteliomul fibros.*

Sarcomul meningeal este un analog malign al meningiomului. Histologic el aminteşte fibrosacromul, sarcomul polimorfocelular, sarcomatoza difuză a meningelor.

Tumorile sistemului nervos vegetativ

Tumorile sistemului nervos vegetativ se dezvoltă din celule ganglionare cu divers grad de maturitate (simpatogoni, simpatoblaşti, ganglioneurocite) ale ganglionilor

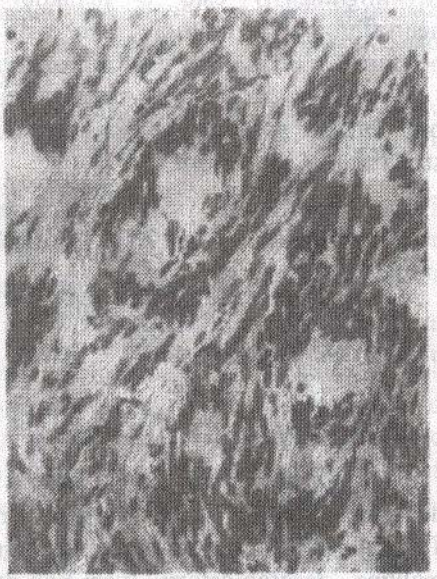


Fig. 126. Neurilemom (schwannom).

simpatici, cât şi din celulele paraganglionilor necromafini (glomi), genetic legaţi de sistemul nervos simpatic. Din acest grup fac parte tumorile benigne – ganglioneuromul, paragangliomul benign necromafin (tumoarea glomică, chemodectomul) şi maligne – ganglioneuroblastomul, simpatoblastomul (simpatogoniomul) şi paragangliomul malign necromafin (chemodectomul). Multe din aceste tumori au fost descrise anterior.

Paragangliomul benign necromafin (chemodectomul) după semnele morfologice e similar tumorilor sistemului APUD (apudoamelor), dispune de facultatea de a sintetiza serotonina şi mai rar ACTH. Tumoarea poate atinge dimensiuni mari, îndeosebi cea retroperitoneală. Cele mai caracteristice semne sunt structura alveolară sau trabeculară, numărul mare de vase de tip sinusoidal.

Paragangliomul malign necromafin (c h e m o d e c t o m u l), se întâlneşte rar; se distinge prin polimorfism celular, creşterea infiltrativă şi metastazare limfohematogenă. *Simpatoblasmul (simpatogoniomul)* este o tumoare cu malignitate severă, întâlnită, de obicei, la copii (vezi *Boli de copii*).

Tumorile sistemului nervos periferic

Tumorile sistemului nervos periferic apar din învelişurile nervilor. Din acest grup fac parte tumorile benigne – neurilemomul (schwannomul), neurofibromul, precum şi neurofibromatoza (boala Recklinghausen) şi maligne – schwannomul malign sau sarcomul neurogen.

Neurilemomul (schwannomul) e constituit din celule fusiforme cu nucleele în formă de bastonaşe. Celulele şi fibrele sunt dispuse în fascicule, formând structuri ritmice, sau "în palisadă": alternarea porţiunilor constituite din nucleele orientate paralel (palisade nucleare, corpusculi Verocay) cu porţiuni formate din fibre (fig.126, p.237). *Neurofibromul* este o tumoare legată de învelişurile nervului. Este constituit din ţesut conjunctiv cu amestec de celule nervoase, corpusculi şi fibre. *Neurofibromatoza (boala Recklinghausen)* este o maladie de sistem, caracterizată prin dezvoltarea neurofibroamelor multiple, combinate adesea cu diferite anomalii. Se distinge forma periferică şi centrală de neurofibromatoză.

Neurilemomul malign (sarcomul neurogen) este o tumoare rară, caracterizată prin polimorfism şi atipie celulară pronunţată, prezenţa simplastelor polinucleare şi a structurilor "în palisadă".

TUMORILE ŢESUTULUI HEMATOPOIETIC ŞI LIMFATIC

Tumorile ţesutului hematopoietic şi limfatic se împart în s i s t e m i c e sau leucoze, şi r e g i o n a l e sau limfoame maligne (vezi *Afecţiunile ţesutului hematopoietic şi limfatic*).

TERATOAMELE

Teratoamele (din grec. *teratos* – monstru, malformaţie) se dezvoltă în urma detaşării unuia din blastomerii oului şi pot fi constituite din unul sau câteva ţesuturi. Teratoamele sunt tumori mature, benigne, însă se pot şi maligniza cu formarea tumorii maligne – *teratoblastomul* (vezi *Boli de copii).*

ANATOMIA PATOLOGICĂ SPECIALĂ

Anatomia patologică specială studiază substratul material al bolii, adică este subiectul nozologiei. N o z o l o g i a (din lat. *nosos* – boală şi *logos* – ştiinţă), sau ştiinţa despre boală, preconizează cunoaşterea etiologiei, patogeniei, manifestărilor (clinice şi morfologice) şi consecinţelor bolii, clasificării şi nomenclaturii bolilor, variabilităţii (patomorfozei), precum şi stabilirea diagnosticului, principiilor de tratament şi profilaxie.

B o a l a prezintă o tulburare a activităţii vitale a organismului sub influenţa unei sau altei cauze. Cauza bolii trebuie căutată în ecologie (grec. *oikos* – casă, locuinţă), adică în perturbarea relaţiilor normale ale organismului cu mediul ambiant. O astfel de interpretare a bolii s-a instituit în a doua jumătate a secolului XIX. Eminentul clinician rus A.A.Ostroumov privea boala ca o dereglare a vieţii normale a omului de către condiţiile mediului de existentă. S.P.Botkin considera, că boala este o reacţie a organismului la influenţele nocive ale mediului ambiant. C.Bernar definea boala ca o violare a echilibrului fiziologic al organismului.

Interpretarea bolii în plan ecologic permite de a lansa următoarele postulate teoretice, care se cer respectate la studierea bolii.

1. Boala nu este introdusă din exterior, ci reprezintă un proces de coexistenţă a organismului omului cu mediul ambiant – un conflict al omului cu mediul lui de viaţă şi muncă. De acea nu este justificată contrapunerea bolii sănătăţii. Şi una şi alta sunt doar nişte forme de coexistenţă a organismului omului cu mediul ce îl înconjoară.

2. Rolul principal în etiologia bolii revine factorilor cauzali externi. Factorii cauzali interni, în special factorii ereditari ai bolii, în trecutul îndepărtat au avut cauzele lor externe.

3. Boala, ca o nouă calitate în activitatea vitală a organismului, se dezvoltă pe baze fiziologice din care cauză studierea patogeniei se bazează pe analiza proceselor fiziologice, care în boală capătă doar o altă calitate.

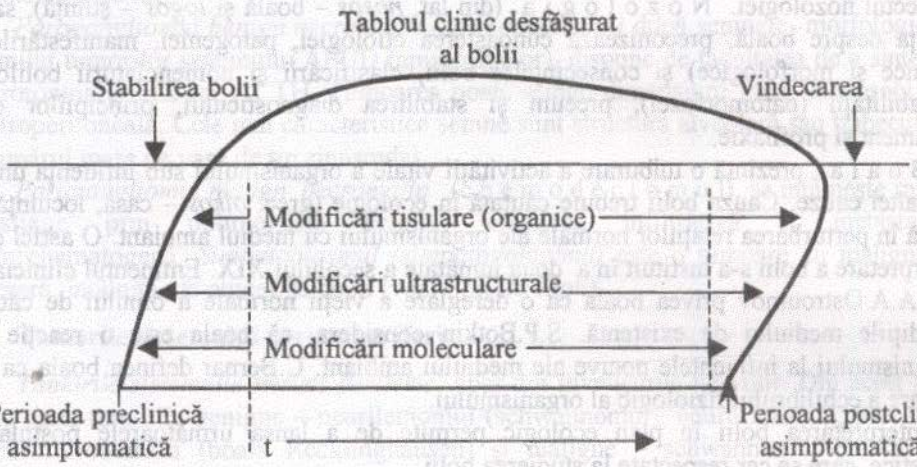
4. Manifestările bolii, în afară de leziunile ("deteriorare" după I.P.Pavlov) condiţionate de o cauză sau alta, includ şi reacţiile de adaptare şi compensare, componenţi ai patogenezei.

5. Manifestările clinice ale bolii nu sunt derivate ale modificărilor morfologice în genere, ci a corelaţiei dintre procesele distructive (alteraţie) şi procesele de refacere (regenerare, adaptare, compensare), reflectând ori predominarea celor din urmă sau (vindecarea) deficienţa lor (progresarea bolii, cronizarea ei) (Sarkisov D.S., 1988).

6. Corelaţia dintre modificările structurale şi manifestările clinice se schimbă pe parcursul evoluţiei bolii (Sarkisov D.S., 1988): în perioada de stabilire a bolii modificările structurale ale organelor şi ţesuturilor graţie activării proceselor de adaptare şi compensare depăşesc manifestările ei clinice (perioada preclinică asimptomatică), în perioada de convalescenţă, din contra, funcţiile dereglate se normalizează înaintea restabilirii structurii lezate, adică manifestările morfologice ale

însănătoşirii complete întârzie comparativ cu cele clinice (perioada postclinică asimptomatică) – schema XVI.

Schema XVI. **Corelaţia dintre modificările structurale şi manifestările clinice ale bolii (după D.S.Sarkisov)**



7. Divizarea bolilor în organice şi funcţionale actualmente nu se mai practică, deoarece orice tulburare funcţională şi-a găsit expresia sa materială (structurală).

8. Boala poate suporta o anumită evoluţie, adică se poate modifica (patomorfoză). Variabilitatea bolii poate fi naturală (patomorfoza naturală) sau indusă de om (patomorfoză indusă).

Clasificarea bolilor se face în baza următoarelor criterii:

1. *Etiologic*, care permite de a diferenţia boli *ereditare* (congenitale) şi *dobândite*, iar printre acestea – *infecţioase* şi *neinfecţioase*.

2. *Anatomo-topografic*, adică localizarea focarului principal al bolii. În legătură cu aceasta se disting *maladii ale sistemelor* (de ex., afecţiunile aparatului cardiovascular), *organelor* (de ex., boli cardiace) şi ale *ţesuturilor* (de ex., afecţiunile ţesutului conjunctiv).

3. *Comunitatea mecanismelor patogenice* în baza cărora se disting afecţiuni alergice, boli autoimune, boli reumatice etc.

4. *Comunitatea acţiunii social mediate asupra organismului uman a factorilor mediului ambiant* care stă la baza delimitării bolilor profesionale, patologiei geografice, patologiei militare etc.

5. *Comunitatea formelor de dezvoltare şi evoluţie a bolilor* permite de a distinge afecţiuni *supraacute, acute, subacute şi cronice, ciclice şi aciclice.*

6. *Sexul şi vârsta,* în dependenţă de care se disting boli de femei, de copii şi ale senescenţei.

La clasificarea bolilor se ţine cont şi de nomenclatura lor.

AFECŢIUNILE ŢESUTULUI HEMATOPOIETIC ŞI LIMFATIC

Afecţiunile ţesutului hematopoietic şi limfatic constituie subiectul hematologiei clinice, ai cărei fondatori în Rusia sunt I.I.Mecinikov, Ş.P.Botkin, M.I.Arinkin, A.I.Kriukov, I.A.Kassirski. Aceste boli sunt consecinţa tulburării reglării hematopoiezei şi hemolizei, ceea ce schimbă componenţa sângelui periferic. De aceea examenul sângelui periferic ne poate caracteriza starea sistemului hematopoietic în ansamblu, modificările seriei albe şi roşii, precum şi ale plasmei sanguine – atât cantitative, cât şi calitative.

Modificări ale seriei roşii a ţesutului hematopoietic sunt micşorarea conţinutului de hemoglobină şi a cantităţii de hematii *(anemii)* sau mărirea lor *(policitemia vera sau eritremia)*; dereglarea formei hematiilor – *eritrocitopatii* (microsferocitoza, ovalocitoza) sau a sintezei hemoglobinei – *hemoglobinopatii sau hemoglobinoze* (talassemia, drepanocitoza).

În modificările seriei albe a ţesutului hematopoietic pot fi antrenate atât leucocitele, cât şi trombocitele. Numărul de leucocite în sângele periferic se poate mări *(leucocitoza)* sau micşora *(leucopenie)*, ele pot căpăta calităţile celulei tumorale *(hemoblastoză)*. Aceloraşi modificări sunt supuse şi trombocitele: majorarea cantităţii lor *(trombocitoză)* sau micşorarea ei *(trombocitopenie)* în sângele periferic, precum şi modificarea calităţii lor *(trombocitopatie)*.

Modificările *plasmei sanguine* se referă mai cu seamă la proteinele ei. Cantitatea lor poate spori *(hiperproteinemie)* sau scădea *(hipoproteinemie)*; se poate schimba şi calitatea proteinelor plasmatice *(disproteinemie)*.

Cea mai amplă informaţie despre starea ţesutului hematopoietic o oferă examenul punctatului medular (sternal) şi al biopsiei prin trepanaţie (din creasta iliacă), utilizate pe scară largă în clinica hematologică.

Bolile ţesutului hematopoietic şi limfatic sunt extrem de diverse. Cea mai mare importanţă o au anemiile, hemoblastozele (procesele tumorale, care iau naştere din celule hematopoietice), trombocitopeniile şi trombocitopatiile.

ANEMIILE

Anemiile (din grec. *an* – prefix negativ şi *haima* – sânge) sunt un grup de afecţiuni şi stări, caracterizate prin micşorarea cantităţii generale de hemoglobină, manifestată de obicei prin scăderea conţinutului ei într-o unitate de volum de sânge. În majoritatea cazurilor anemia este însoţită de reducerea numărului de hematii într-o unitate de volum de sânge (excepţie fac stările asiderotice şi talassemia). În anemii în sângele periferic apar adesea hematii de diverse dimensiuni *(poikilocitoză)*, formă *(anizocitoză)*, cu intensitate diferită a coloraţiei *(hipocromie, hipercromie)*; în hematii uneori se depistează *incluziuni* – granule bazofile (aşa-numiţii corpusculi Jolly), inele bazofile (aşa-numitele inele Cabot) etc. În unele anemii în sânge se depistează *reprezentanţi nucleaţi* (eritroblaşti, normoblaşti, megaloblaşti) şi *forme imature* (policromatofile) ale hematiilor.

La studierea punctatului sternal se obţine informaţie despre starea (*hiper* – sau *hiporegenerare*) şi tipul eritropoiezei *(eritroblastic, normoblastic, megaloblastic)*, proprii unei sau altei forme de anemie.

Etiologia şi patogenia. Anemiile pot fi cauzate de hemoragii, insuficienţa funcţiei eritropoietice a măduvei oaselor, hemoliza exagerată.

În hemoragii anemia apare atunci, când micşorarea numărului de hematii din sânge depăşeşte potenţialul regenerativ al măduvei oaselor. Acelaşi lucru se poate spune şi despre hemoliză care poate fi condiţionată de factori exogeni şi endogeni. Insuficienţa funcţiei eritropoietice a măduvei osoase este cauzată de deficitul de substanţe necesare pentru hematopoieză normală: fier, vitamina B_{12}, acid folic (aşa-numitele *anemii deficitare* sau *carenţiale*), sau de neasimilarea acestor substanţe de către măduva oaselor (aşa-numitele *anemii acrestice*).

Clasificarea. În funcţie de etiologie şi în primul rând de patogenie se disting trei grupe principale de anemii (Alexeev G.A., 1970): 1) prin pierderi de sânge – anemii posthemoragice; 2) condiţionate de dereglarea hematopoiezei–anemii dishematopoietice; 3) cauzate de distrucţia exagerată a eritrocitelor–anemii hemolitice. În fiecare grup se disting câteva forme de anemii. După caracterul evoluţiei anemiile se împart *în acute şi cronice*. În conformitate cu starea morfologică şi funcţională a măduvei oaselor, care reflectă potenţialul ei regenerativ, anemia poate fi *regenerativă, hiporegenerativă, hipoplastică, aplastică, displazică.*

ANEMIILE POSTHEMORAGICE

Anemiile prin pierderi de sânge (posthemoragice) pot fi acute sau cronice.

Anemia posthemoragică acută se observă după hemoragii masive din vasele stomacului în boala ulceroasă, din ulcerul intestinului subţire în febra tifoidă, în ruptura trompei uterine în sarcină extrauterină, în erodarea ramurii arterei pulmonare în tuberculoza pulmonară, în ruptura anevrismului aortic sau rănirii peretelui ei şi a ramurilor mari ce pornesc de la aortă.

Cu cât e mai mare calibrul vasului lezat şi cu cât aceasta e localizat mai aproape de inimă, cu atât hemoragia e mai periculoasă pentru viaţă. Astfel, în ruptura arcului aortei moartea survine la pierderea 1 l de sânge, în legătură cu scăderea bruscă a tensiunii arteriale şi deficitul de umplere a cavităţilor cordului. Moartea în aceste cazuri precedează exsangvinizarea organelor şi la necropsia cadavrelor anemizarea e puţin vizibilă. În hemoragiile din vase de calibru mic moartea survine de obicei când se pierde mai mult de jumătate din cantitatea totală de sânge. În astfel de cazuri de anemie posthemoragică se observă o paloare a tegumentelor şi organelor interne; hipostazele cadaverice sunt slab pronunţate.

Anatomia patologică. Dacă hemoragia s-a dovedit a fi subletală, atunci pierderea de sânge se compensează graţie proceselor regenerative din măduva osoasă. Celulele osteomedulare din oasele late şi diafizele oaselor tubulare proliferează intensiv, măduva osoasă devine suculentă şi roşie aprinsă. Măduva galbenă a oaselor tubulare de asemenea devine roşie, bogată în celule din seria eritropoietică şi mieloidă. Focare de hematopoieză extramedulară apar în splină, ganglionii limfatici, timus, ţesutul perivascular, ţesutul celular din hilul renal, în mucoase şi seroase, piele.

Anemia posthemoragică cronică se dezvoltă în cazurile, când are loc o pierdere de sânge lentă, dar de lungă durată, fenomen observat în hemoragiile nu prea mari dintr-o tumoare necrozată a tractului gastrointestinal, dintr-un ulcer gastric hemoragic, din

venele hemoroidale ale intestinului, cavitatea uterului, în sindromul hemoragic, hemofilie etc.

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă. Tegumentele şi organele interne sunt palide. Măduva oaselor plate are aspectul obişnuit; în măduva oaselor tubulare se observă fenomene de regenerare şi transformare a măduvei grase în cea roşie cu divers grad de manifestare. Adesea se remarcă multiple focare de hematopoieză extramedulară. Hemoragia cronică induce hipoxia ţesuturilor şi organelor, care condiţionează dezvoltarea distrofiei grase a miocardului, ficatului, rinichilor, modificări distrofice în celulele ţesutului cerebral. Apar hemoragii punctiforme multiple pe seroase şi mucoase, în organele interne.

ANEMIILE DISHEMATOPOIETICE

Anemiile condiţionate de dereglarea hematopoiezei sunt reprezentate de aşa-numitele anemii carenţiale, generate de deficienţa de fier, vitamina B_{12}, acid folic, de anemiile hipo- şi aplastice.

Anemiile prin carenţă de fier sau anemiile feriprive. Ele se pot dezvolta în primul rând la pătrunderea insuficientă în organism a fierului cu alimentele *(anemia feriprivă din copilărie);* în insuficienţa exogenă a fierului în legătură cu necesităţile crescute ale organismului gravidelor şi femeilor care alăptează, în unele boli infecţioase, la fetiţe în cloroză *(cloroză juvenilă).* Anemia feriprivă poate fi cauzată şi de insuficienţa resorbtivă a fierului, întâlnită în afecţiunile tractului gastrointestinal, precum şi după rezecţia gastrică *(anemia agastrică)* sau intestinală *(anemie anenterală).* Anemiile feriprive sunt *hipocrome.*

În ultimul timp se decelează anemii condiţionate de dereglarea sintezei sau utilizării porfirinelor. Printre ele se deosebesc forme ereditare (cuplate cu cromozomul X) şi dobândite (saturnism).

Anemia prin deficienţa vitaminei B_{12} şi / sau a acidului folic. Se caracterizează prin denaturarea eritropoiezei. Acestea sunt *anemii hipercrome megaloblastice.*

Vitamina B_{12} şi acidul folic sunt factori necesari hematopoiezei. Vitamina B_{12} pătrunde în organism prin tractul gastrointestinal (factorul extrinsec). Absorbţia vitaminei B_{12} în stomac e posibilă numai în prezenţa factorului intrinsec Castle, sau gastromucoproteinei, produsă de celulele accesorii ale glandelor fundice ale stomacului. Combinarea vitaminei B_{12} cu gastromucoproteina duce la formarea unui complex proteo-vitaminic, absorbit de mucoasa stomacului şi a intestinului subţire şi depusă în ficat, unde activează acidul folic. Pătrunderea vitaminei B_{12} şi a acidului folic activat în măduva osoasă determină eritropoieza hormonală normală, stimulează maturizarea celulelor seriei roşii a sângelui.

Insuficienţa endogenă a vitaminei B_{12} şi / sau a acidului folic ca urmare a abolirii secreţiei gastromucoproteinei şi a dereglării asimilării vitaminei B_{12} din alimente duce la dezvoltarea *anemiei pernicioase sau pernicioziforme.*

Anemia pernicioasă a fost descrisă pentru prima dată în a.1855 de către Addison, iar mai târziu în a. 1868 de Biermer *(anemia Addison-Biermer).* Boala se dezvoltă de obicei la vârsta matură (după 40 de ani). Timp îndelungat, până la stabilirea rolului vitaminei B_{12}, acidului folic şi a gastromucoproteinei în patogenia anemiei pernicioase, ea evolua malign *(anemie malignă)* şi, de regulă, se solda cu moartea bolnavilor.

E t i o l o g i a ş i p a t o g e n i a. Boala este condiţionată de abolirea secreţiei gastromucoproteinei în legătură cu insuficienţa ereditară a glandelor fundice ale stomacului, finalizată cu involuţia lor prematură (sunt descrise cazuri de anemie

pernicioasă familială). O mare importanță au procesele autoimune – apariția a trei tipuri de anticorpi: primul blochează combinarea vitaminei B_{12} cu gastromucoproteina, al doilea – gastromucoproteina sau complexul gastromucoproteină – vitamina B_{12}, al treilea – celulele parietale. Acești anticorpi se întâlnesc la 50-90% din bolnavii de anemie pernicioasă. În urma blocajului gastromucoproteinei și a vitaminei B_{12} survine denaturarea hematopoiezei, eritropoieza *producându-se după tipul megaloblastic; procesele de hemoliză prevalează asupra proceselor de hematopoieză.* Scindarea megaloblaștilor și a megalocitelor se produce în primul rând în măduva oaselor și în focarele de hematopoieză extramedulară până la ieșirea celulelor în sângele periferic. De aceea eritrofagocitoza în anemia Addison-Biermer e bine pronunțată în măduva osoasă, o bună parte din pigmenții hemoglobinogeni (porfirină, hematină) nu se utilizează, circulând doar în sânge și eliminându-se din organism.

Distrugerea elementelor seriei roșii a sângelui generează hemosideroza generalizată, iar hipoxia progresivă – distrofia grasă a organelor parenchimatoase și deseori obezitatea. Carența vitaminei B_{12} duce la tulburarea mielinogenezei în măduva spinării.

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă. La examenul extern al cadavrului se remarcă paloarea tegumentelor (pielea e de nuanță gălbuie), culoarea icterică a sclerelor. Paniculul e dezvoltat bine. Hipostazele cadaverice nu sunt pronunțate. Cantitatea de sânge în cord și vasele mari e redusă, sângele e apos. Pe piele, mucoase și seroase se văd hemoragii punctiforme. Organele interne, îndeosebi splina, ficatul, rinichii, pe secțiune au aspect ruginiu (hemosideroză). Cele mai pronunțate modificări se constată în tractul gastrointestinal, măduva oaselor și spinării.

Î n t r a c t u l g a s t r o i n t e s t i n a l sunt prezente modificări atrofice. L i m b a e netedă, lucioasă, aparent lăcuită, acoperită cu pete roșii. La examen microscopic se constată atrofia epiteliului și a foliculilor limfoizi, infiltrație difuză a țesutului subepitelial cu celule limfoide și plasmatice. Aceste modificări sunt desemnate ca *glosită Hunter* (în numele lui Hunter, care a descris-o pentru prima dată). M u c o a s a g a s t r i c ă (fig.127, p.245), îndeosebi în porțiunea fundică, e efilată, netedă, lipsită de pliuri. Glandele sunt micșorate și distanțate; epiteliul lor e atrofic, persistă doar celulele adelomorfe. Foliculii limfoizi de asemenea sunt atrofici. Aceste modificări ale mucoasei gastrice finalizează prin scleroză. În m u c o a s a i n t e s t i n u l u i se dezvoltă modificări atrofice similare.

F i c a t u l e mărit, dens; pe secțiune are o nuanță cafenie-ruginie (hemosideroză). Depuneri de fier se decelează nu numai în reticuloendoteliocitele stelate, dar și în hepatocite. P a n c r e a s u l e dens, sclerozat.

M ă d u v a o a s e l o r plate e zmeurie, suculentă; în oasele tubulare ea are aspect de peltea din zmeură. În măduva osoasă hiperplaziată predomină forme imature de eritropoieză – *eritroblaști, normoblaști* și în deosebi *megaloblaști* (vezi fig.127), prezente și în sângele periferic. Aceste elemente sanguine sunt fagocitate de macrofagi (eritrofagie) nu numai în măduva oaselor, dar și în splină, ficat, ganglionii limfatici, ceea ce condiționează dezvoltarea hemosiderozei generalizate.

S p l i n a e mărită, dar neînsemnat, flască, cu capsula ridată, țesutul e roz-roșiatic, cu nuanță ruginie. La examen histologic se observă foliculi atrofici cu centre germinative slab pronunțate, iar în pulpa roșie – focare de hematopoieză extramedulară și un mare număr de siderofagi.

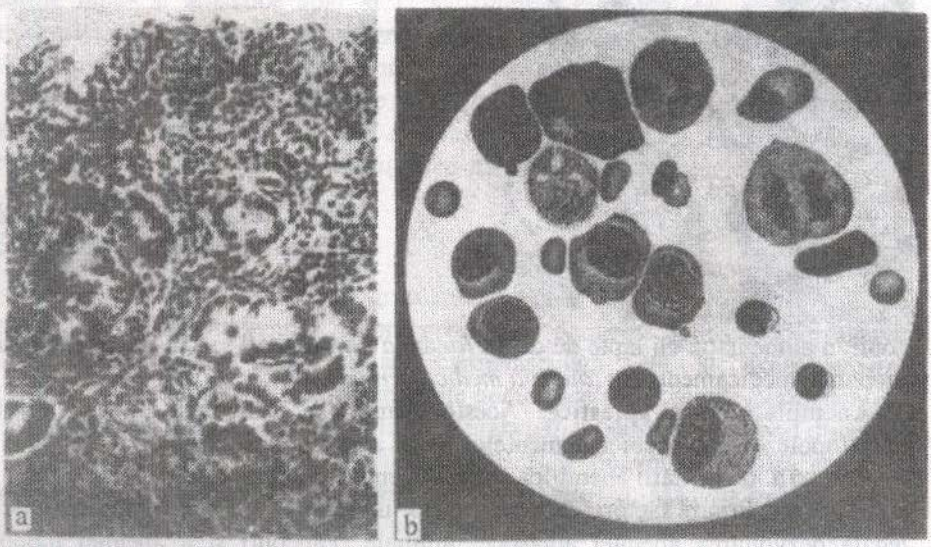


Fig. 127. Anemie pernicioasă.

a – atrofia mucoasei stomacului; b – măduva osoasă (biopsie prin trepanație); printre elementele celulare sunt mulți megaloblaști.

Ganglionii limfatici sunt moi, de dimensiuni obișnuite, cu focare de hematopoieză extramedulară, care uneori pe zone extinse substituie țesutul limfoid.

În măduva spinării, mai cu seamă în cordoanele posterioare și laterale, e pronunțată dezintegrarea mielinei și a cilindracșilor. Acest proces se numește *mielozǎ funiculară.* Uneori în măduva spinării apar focare de ischemie și ramolisment. Modificări similare rareori se observă și în cortexul cerebral.

Evoluția anemiei Addison-Biermer de obicei e progresivă, însă perioadele de acutizare alternează cu remisiuni. În ultimii ani tablourile clinic și morfologic ale anemiei pernicioase s-au schimbat considerabil, grație tratamentului cu preparatele vitaminei B_{12} și acidului folic. Cazuri letale se înregistrează rar.

Deficitul de gastromucoproteină condiționează dezvoltarea *anemiilor carențiale-*B_{12} *pernicioziforme* în cancer, limfogranulomatoză, sifilis, polipoză, gastrita corosivă și alte procese patologice din stomac. Aceste procese generează apariția unor modificări secundare inflamatorii, distrofice și atrofice în glandele porțiunii fundice cu tulburarea secreției gastromucoproteinei și deficiență endogenă a vitaminei B_{12}. Geneză similară este caracteristică și anemiei pernicioziforme, care apare la câțiva ani după gastrectomie *(anemie carențială-*B_{12} *agastrică).*

Dereglarea absorbției vitaminei B_{12} și / sau acidului folic în intestin stă la baza unei serii de *anemii carențiale ale vitaminei* B_{12} și acidului folic și anume anemia helmintică-botriocefalică – în invazia cu *Diphyllobothrium latum*, anemia în *sprue – sprueanemia,* precum și anemia după rezecția intestinului subțire – *anemia carențială* B_{12} (folică) *anenterală.*

Anemiile carențiale ale vitaminei B_{12} și acidului folic pot fi cauzate și de deficiența exogenă a vitaminei B_{12} și / sau a acidului folic de natură alimentară, de exemplu la

Kazakova

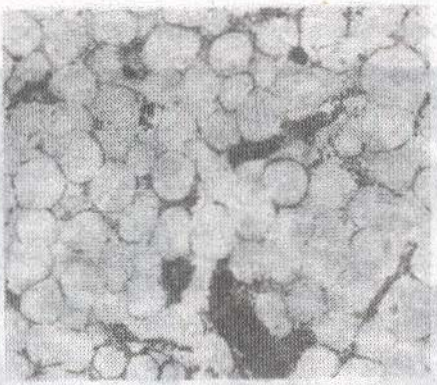


Fig. 128. Anemia aplastică. Măduva osoasă activă este înlocuită cu cea grasă.

copii în alimentaţia cu lapte de capră *(anemia alimentară)* sau în tratamentul cu unele preparate medicamentoase *(anemia medicamentoasă)*.

Anemiile hipo- şi aplastice. Aceste anemii sunt consecinţa inhibiţiei profunde a hematopoiezei, îndeosebi a elementelor tinere ale hemopoiezei.

Cauza dezvoltării anemiilor de acest gen pot fi atât factorii endogeni, cât şi exogeni. Printre factorii endogeni un lor important îl ocupă cei ereditari, de care e legată dezvoltarea anemiei aplastice familiale (Fanconi) şi a anemiei hipoplastice (Erlich).

Anemia aplastică familială (Fanconi) se întâlneşte foarte rar, de obicei la copii, mai frecvent la câţiva membri ai familiei. Anemia hipercromă cronică gravă se caracterizează prin megalocitoză, reticulocitoză şi microcitoză, leuco- şi trombocitopenie, hemoragii, aplazia măduvei osoase, deseori se asociază vicii de dezvoltare.

Anemia hipoplastică (Erlich) are o evoluţie acută şi subacută, se caracterizează printr-o distrucţie progresivă a măduvei active a oaselor, însoţită de diateză hemoragică, uneori de sepsis. În sânge se observă micşorarea numărului tuturor elementelor sanguine figurate fără semne de regenerare.

Anemiile hipo- şi aplastice endogene se caracterizează prin afectarea seriei eritroblastice a sângelui (eritronului) cu pierderea capacităţii măduvei osoase de a regenera. Are loc distrugerea măduvei active a oaselor plate şi tubulare, şi substituirea ei cu măduvă galbenă grasă (fig.128). Printre masele de ţesut grăsos în măduva oaselor se întâlnesc celule hematopoietice solitare. Devastarea completă a măduvei osoase şi substituirea ei prin cea grasă este numită "ftizia" măduvei osoase – *panmieloftizie*.

Factori exogeni ai anemiilor hipoplastice şi aplastice pot fi consideraţi energia radiantă *(anemie actinică)*, substanţe toxice *(anemia toxică, benzenică*, de ex., preparate medicamentoase aşa ca citostaticele, amidopirina, atofanul, barbituraţii etc. *(anemie medicamentoasă)*.

În anemiile hipo- şi aplastice exogene, spre deosebire de cele endogene, inhibiţia completă a hematopoiezei nu se produce, se observă doar o inhibiţie a capacităţii regenerative a măduvei oaselor. De aceea în punctatul sternal se pot decela forme celulare tinere ale seriei eritro- şi mielopoietice. La o acţiune de lungă durată măduva osoasă activă se devastează şi se substituie prin cea grasă, se dezvoltă panmieloftizia. Se asociază hemoliza, apar hemoragii multiple în mucoase şi seroase, fenomene de hemosideroză generalizată, distrofia grasă a miocardului, ficatului, rinichilor, procese ulcero-necrotice şi purulente, mai cu seamă în tractul gastrointestinal.

Anemiile hipo- şi aplastice apar şi la substituirea măduvei osoase prin celule leucemice, metastaze ale tumorilor maligne, de obicei ale cancerului (prostatei, glandei mamare, tiroidian, gastric), sau prin ţesut osos în osteoscleroză *(anemie osteosclerotică)*. Anemia pe bază de osteoscleroză se întâlneşte în *displazia osteomielopoietică, boala oaselor de marmoră* (anemia osteosclerotică Alberes-Schöberg) ş.a. (vezi *Afecţiunile sistemului osteo-muscular*).

ANEMII HEMOLITICE

Anemiile hemolitice reprezintă un grup mare de afecţiuni ale sângelui, în care procesele de hemoliză predomină asupra proceselor de hematopoieză. Distrugerea hematiilor, hemoliza lor poate fi atât intravasculară, cât şi extravasculară (intracelulară). În legătură cu hemoliza anemiile hemolitice sunt însoţite permanent de hemosideroza generalizată şi icter (hemolitic) suprahepatic, manifestat în mod diferit în funcţie de intensitatea hemolizei. Într-un şir de cazuri se dezvoltă "nefroza acută de eliminare" a produselor hemolizei – *nefroza hemoglobinurică*. Măduva osoasă reacţionează la distrugerea hematiilor prin hiperplazie şi de aceea devine roză-roşiatică, suculentă în oasele spongioase şi roşie în cele tubulare. În splină, ganglionii limfatici, ţesutul conjunctiv apar focare de *hematopoieză extramedulară*.

Anemiile hemolitice se subdivizează în anemii condiţionate de hemoliză predominant intravasculară sau predominant extravasculară (intracelulară) (Kassirski I.A., Alexeev G.A.1970).

Anemiile hemolitice, condiţionate de hemoliza predominant intravasculară apar din diverse cauze: toxine hemolitice, arsuri grave *(anemii toxice)*, malaria, sepsis *(anemii infecţioase)*, transfuzie de sânge heterogrup şi Rh-incompatibil *(anemii posttransfuzionale)*. Un mare rol în dezvoltarea anemiilor hemolitice îl joacă procesele imunopatologice *(anemiile hemolitice imune)*. Astfel sunt *anemiile* hemolitice *izoimune* (boala hemolitică a nou-născuţilor) şi *anemiile hemolitice autoimune* (în leucemia limfoidă cronică, carcinomatoza măduvei osoase, lupusul eritematos diseminat, infecţiile virale, tratamentul cu unele preparate medicamentoase; hemoglobinuria paroxistică a frigore).

Anemiile hemolitice condiţionate de hemoliza predominant extravasculară (intracelulară) au un caracter ereditar (familial). Distrucţia hematiilor în aceste cazuri se produce cu predilecţie în macrofagii splinei şi într-o măsură mai mică a măduvei oaselor, ficatului şi ganglionilor limfatici. Splenomegalia devine un semn clinico-morfologic elocvent al anemiei. Prin hemoliză se explică apariţia precoce a icterului, hemosiderozei. Pentru acest grup de anemii e caracteristică triada – *anemia, splenomegalia şi icterul*.

Anemiile hemolitice, condiţionate de hemoliza predominant intracelulară, se împart în eritrocitopatii, eritrocitofermentopatii şi hemoglobinopatii (hemoglobinoze).

Eritrocitopatii sunt microsferocitoza ereditară (anemia hemolitică microsferocitară) şi ovalocitoza ereditară sau eliptocitoza (anemia hemolitică ovalocitară ereditară). La baza acestor forme de anemii stă defectul structurii membranei hematiilor, ce condiţionează instabilitatea lor şi hemoliza.

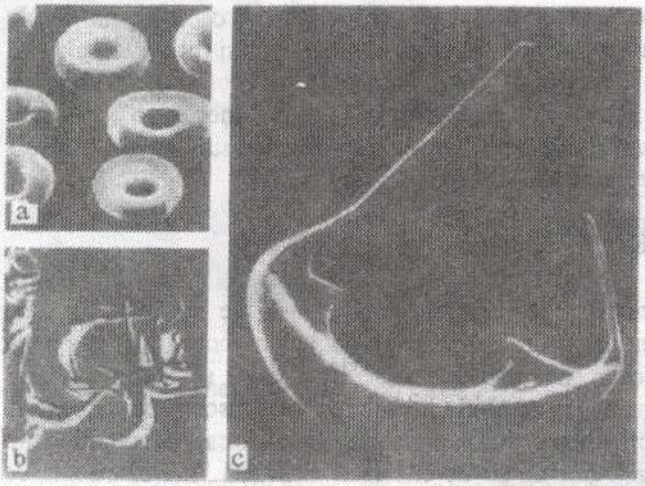


Fig. 129. Anemie cu hematii falciforme (investigaţie cu microscopul electronic cu baleaj).

a – eritrocite normale. X 5000; b – eritrocite falciforme. X 1075; c – eritrocite falciforme. X 8930 (după Bessi ş.a.)

Eritrocitofermentopatiile sunt generate de tulburarea activităţii fermenţilor hematiilor. Deficienţa în hematii a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei – fermentului principal al căii pentozofosfatice – se caracterizează prin crize hemolitice acute în infecţiile virale, la folosirea medicamentelor, folosirea în alimentaţie a fructelor unor plante leguminoase (favismul). Un tablou similar se dezvoltă şi la deficienţa în hematii a fermenţilor glicolizei (piruvatchinazei). Deficienţa de glucozo-6-fosfatdehidrogenază poate genera anemie hemolitică cronică.

Hemoglobinopatiile, sau *hemoglobinozele* sunt condiţionate de dereglarea sintezei hemoglobinei (α şi β – talassemia) şi a catenelor ei, ceea ce duce la apariţia hemoglobinelor anormale – S (anemia cu hematii falciforme sau drepanocitoza), C, D, E etc. Nu este o raritate combinarea drepanocitozei cu alte forme de hemoglobinopatii (hemoglobinozele grupei-S). Dereglarea sintezei hemoglobinei, apariţia hemoglobinelor anormale sunt însoţite de distrucţia hematiilor şi dezvoltarea anemiei hemolitice.

TUMORILE ŢESUTULUI HEMATOPOIETIC ŞI LIMFATIC SAU HEMOBLASTOZELE

Tumorile ţesutului hematopoietic şi limfatic sau hemoblastozele, se împart în două grupe: 1) leucoze – maladii tumorale sistemice ale ţesutului hematopoietic; 2) limfoame – maladii tumorale regionale ale ţesutului hematopoietic şi / sau ale ţesutului limfatic.

CLASIFICAREA TUMORILOR ŢESUTULUI HEMATOPOIETIC ŞI LIMFATIC

1. Leucoze – maladii tumorale sistemice.

A. Leucoze acute: 1) nediferenţiată; 2) mieloblastică; 3) limfoblastică; 4) plasmoblastică; 5) monoblastică (mielomonoblastică); 6) eritromieloblastică (di Gulielmo); 7) megacarioblastică.

B. Leucoze cronice.

De genează mielocitară: 1) mieloidă cronică; 2) eritromieloză cronică; 3) eritremie; 4) policitemia vera (Vaquez-Osler).

De geneză limfocitară: 1) limfoleucoză cronică; 2) limfomatoza pielii (boala Sézary); 3) leucoze paraproteinemice: a) boala mielomatoasă; b) macroglobulinemia primară (boala Waldenstrom); c) boala lanţurilor grele (boala Franklin).

De geneză monocitară: 1) leucoza monocitară cronică; 2) histiocitozele (histiocitoza X).

II. Limfoamele – maladii tumorale regionale.

1. Limfosarcomul: limfocitar, prolimfocitar, limfoblastic, imunoblastic, limfoplasmocitar, limfomul african (tumoarea Burkitt).
2. Micoza fungoidă
3. Boala Sézary
4. Reticulosacromul
5. Limfogranulomatoza (boala Hodgkin).

LEUCOZELE – AFECŢIUNI TUMORALE SISTEMICE ALE ŢESUTULUI HEMATOPOIETIC

Leucozele (leucemia) se caracterizează prin proliferarea progresivă de sistem a celulelor hematopoietice de natură tumorală – *celule leucemice*. Iniţial celulele tumorale proliferează în organele hematopoietice (măduva oaselor, splină, ganglionii limfatici), apoi pe cale hematogenă disimineză în alte organe şi ţesuturi, formând *infiltrate leucemice* pe parcursul interstiţiului din jurul vaselor, în pereţii lor; elementele parenchimatoase în aceste condiţii se supun distrofiei, atrofiei şi se distrug. Infiltraţia cu celule tumorale poate fi difuză (de exemplu infiltraţia leucemică a splinei, ficatului, rinichilor, mezoului), ceea ce duce la mărirea considerabilă a organelor şi ţesuturilor, sau focală, când se formează noduli tumorali, care invadează capsula organelor şi ţesuturile circumiacente. De obicei, nodulii tumorali apar pe fondul infiltraţiei leucemice difuze, însă ei pot apărea şi în mod primar, servind drept sursă de dezvoltare a infiltraţiei leucemice difuze.

Pentru leucoze e foarte caracteristică *apariţia celulelor leucemice în sânge*.

Proliferarea impetuoasă a celulelor leucemice în organe şi ţesuturi, "inundarea" sângelui de către ele duce la anemie şi sindrom hemoragic, modificări distrofice grave ale organelor parenchimatoase. Ca rezultat al inhibării imunităţii în leucoză se dezvoltă modificări grave *ulcero-necrotice* şi *complicaţii de natură infecţioasă – sepsisul*.

Etiologia şi patogenia. Etiologia leucozelor şi a tumorilor sunt indivizibile, deoarece natura tumorală a leucozelor nu mai trezeşte îndoieli. Leucozele sunt maladii polietiologice, ce pot fi condiţionate de diverşi *factori, capabili să provoace mutaţia celulelor sistemului hematopoietic*.

Dintre mutageni trebuie menţionaţi virusurile, radiaţia ionizantă, un şir de substanţe chimice.

Rolul virusurilor în dezvoltarea leucozei a fost arătat în experienţe pe animale. La om a fost demonstrat pentru leucoza endemică acută limfocitară - T (retrovirusul HTLV – I), leucoza cu celulele păroase (retrovirusul HTLV – II) şi pentru limfomul Burkitt (ADN–virusul Epstein Barr).

Se ştie, că radiaţia ionizantă e capabilă să provoace dezvoltarea leucozei (leucoze de radiaţie sau actinice), iar frecvenţa mutaţiilor depinde nemijlocit de doză radiaţiei ionizante. După explozia atomică de la Hirosima şi Nagasachi

morbiditatea prin leucoză acută şi mieloză cronică printre cei iradiaţi a crescut aproximativ de 7,5 ori.

Dintre s u b s t a n ţ e l e c h i m i c e capabile să inducă leucoza prezintă importanţă dibenzantracenul, benzpirenul, metilcolantrenul, adică substanţele blastomogene.

Patogenia leucozelor este pusă pe seama activării oncogenelor celulare (protooncogenelor) la acţiunea diverşilor factori etiologi, ceea ce duce la dereglarea proliferaţiei şi diferenţierii celulelor şi la transformarea lor malignă. La om s-a înregistrat amplificarea expresiei unei serii de protooncogene în leucoze; *ras* (I-ul cromozom) – în diferite leucoze; *sis* (al 22-lea cromozom) – în leucoza cronică; *myc* (al 8-lea cromozom) – în limfomul Burkitt.

Importanţa f a c t o r i l o r e r e d i t a r i în dezvoltarea leucozelor este confirmată adesea de caracterul familial al maladiei. La studierea cariotipurilor de celule leucemice se depistează modificări în garnitura lor cromozomică – *aberaţii cromozomiale*. În leucoza mieloidă cronică, de exemplu, se relevă permanent micşorarea autozomului perechii a 22-a de cromozomi ai celulelor leucemice (cromozomul Ph^1, sau cromozomul Philadelphia). La copii în boala Down, în care de asemenea se depistează cromozomul Ph^1, leucoza se întâlneşte de 10-15 ori mai frecvent.

Aşadar, t e o r i a m u t a ţ i o n a l ă a patogeniei leucozelor poate fi considerată cea mai aproape de adevăr. În aceste condiţii dezvoltarea leucozelor (bineînţeles că nu a tuturor) e subordonată *progresiei tumorale* (Vorobiov A.I., 1965). Substituirea monoclonicităţii celulelor leucemice prin policlonicitate stă la baza apariţiei celulelor blastice, exteriorizării lor din măduva oaselor şi a progresării afecţiunii – crizei blastice.

Clasificarea. În dependenţă de gradul de creştere a numărului total de leucocite în sânge, inclusiv şi de celule leucemice, se disting următoarele variante de leucoză: *leucemice* (zeci şi sute de mii de leucocice în 1 mcl de sânge), *subleucemice* (nu mai mult de 15000-25000 în 1 mcl de sânge), *leucopenice* (numărul de leucocite e redus, însă celule leucemice se depistează) şi *aleucemice* (celule leucemice în sânge lipsesc).

În funcţie de g r a d u l d e d i f e r e n ţ i e r e (maturitate) a celulelor tumorale din sânge şi c a r a c t e r u l e v o l u ţ i e i (malignă şi benignă) leucozele se divid în acute şi cronice.

Pentru *leucoza acută* e caracteristică proliferarea celulelor blastice nediferenţiate sau slab diferenţiate *(leucoze "blastice")* şi caracterul malign al evoluţiei, pentru *leucoza cronică* – proliferarea celulelor leucemice diferenţiate *(leucoze "citare")* şi caracterul benign al evoluţiei.

Ţinând cont de *h i s t o (c i t o) g e n e z a c e l u l e l o r l e u c e m i c e*, se disting forme histo(cito) genetice de leucoze atât acute, cât şi cronice. Clasificarea histogenetică a leucozelor în ultimul timp a suferit modificări considerabile în legătură cu concepţiile noi despre hematopoieză. Deosebirea principială a schemei noi a hematopoiezei (Certkov I.L., Vorobiov A.I., 1973) este desemnarea claselor de celule-precursoare ale diferitelor serii de hematopoieză.

Se consideră, că celula – stemilimfocitoidă pluripotentă a măduvei oaselor este unicul element cambial pentru toate seriile de hematopoieză. Celula reticulară şi-a pierdut importanţa de "celulă-mamă", ea fiind considerată nu o celulă hematopoietică, ci una stromală specializată a măduvei oaselor. Celula –stem

hematopoietică face parte din I clasă de celule-precursoare polipotente. A II clasă e reprezentată de celule-precursoare polipotente parţial determinate ale mielo- şi limfopoiezei. A III clasă o constituie celulele – precursoare unipotente ale limfocitelor-B, limfocitelor-T, leucopoiezei, eritropoiezei şi trombocitopoiezei. Celulele-precursoare ale primelor trei clase nu au semne morfologice care ar permite de a le raporta la o anumită serie a hematopoiezei. A IV clasă o constituie celulele proliferante – în primul rând blaştii (mieloblastul, limfoblastul, plasmoblastul, monoblastul, eritroblastul, megacarioblastul) cu particularităţi morfologice caracteristice, inclusiv şi citochimice (conţinutul unui şir de fermenţi, glicogenului, glicozaminoglicanilor, lipidelor). A V clasă e reprezentată de celule în curs de maturizare şi a VI – de celule mature ale hematopoiezei.

În baza concepţiilor contemporane despre hematopoieză printre l e u c o z e l e a c u t e se disting următoarele forme histogenice: *nediferenţiată, mieloblastică, limfoblastică, monoblastică (mielomonoblastică), eritromieloblastică şi megacarioblastică.* Leucoza acută nediferenţiată se dezvoltă din celule – precursoare ale primelor trei clase, lipsite de semne morfologice de apartenenţă la o serie sau alta a hematopoiezei. Celelalte forme de leucoză acută provin din celule-precursoare ale clasei a IV, adică din celule-blaste.

L e u c o z e l e c r o n i c e în funcţie de seria de celule aflate în curs de maturizare ale hematopoiezei, din care ele se dezvoltă, se împart în: 1) leucoze de geneză mielocitară; 2) leucoze de geneză limfocitară; 3) leucoze de geneză monocitară. Din l e u c o z e l e c r o n i c e d e g e n e z ă m i e l o c i t a r ă fac parte: leucoza mieloidă cronică, eritromieloza cronică, eritremia, policitemia vera. L e u c o z e cronice din s e r i a l i m f o c i t a r ă sunt: limfoleucoza cronică, limfomatoza pielii (boala Sézary) şi leucozele paraproteinemice (boala mielomatoasă; macroglobulinemia primară Waldenström, boala lanţurilor grele Franklin). Leucoze cronice de g e n e z ă m o n o c i t a r ă sunt leucoza monocitară (mielomonocitară) şi histiocitozele (histiocitoza X) (vezi clasificarea tumorilor ţesutului hematopoietic şi limfatic).

Anatomia patologică are anumite particularităţi atât în ce priveşte leucozele acute, cât şi cele cronice, dar multitudinea de forme au şi trăsături specifice.

Leucozele acute

Diagnosticul de leucoză acută se stabileşte la decelarea în măduva oaselor (punctatul sternal) a celulelor blastice. Uneori cantitatea lor poate constitui 10-20%, în trepanatul ileonului depistându-se aglomerări din zeci de blaşti. În leucoza acută în sângele periferic şi în mielogramă se depistează aşa-numitul h i a t l e u c e m i c (*hiatus leucemicus*) – creşterea bruscă a numărului de blaşti şi elemente mature solitare în absenţa formelor de tranziţie în curs de maturizare.

Leucozele acute se caracterizează prin substituirea măduvei oaselor prin elemente blastice tinere şi infiltraţia cu ele a splinei, ficatului, ganglionilor limfatici, rinichilor, encefalului şi a meningelor, a altor organe, gradul de manifestare al căreia variază de la o formă la alta. Diagnosticul de leucoză acută se stabileşte în baza particularităţilor citochimice ale celulelor blastice (tabelul 11, p.252). La tratarea leucozei acute cu cistostatice adesea se dezvoltă aplazia măduvei osoase şi pancitopenia.

Leucozele acute la c o p i i se întâlnesc mult mai frecvent decât la adulţi şi se caracterizează printr-o răspândire mult mai largă a infiltraţiei leucemice atât în organele hematopoietice, cât şi în cele lipsite de această facultate (cu excepţia glandelor sexuale). La copii mai frecvent decât la adulţi se observă leucoza cu infiltrate nodulare (pseudotumorale), mai cu seamă în regiunea timusului. Mai des se întâlneşte

Tabelul 11. Caracteristica citochimică a diverselor forme de leucoză

Forma leucozei acute	Reacţii la substanţe nutritive			Reacţii la fermenţi			
	glicogen	glicozamin glicani	lipide	peroxidaza	fosfataza acidă	α– naftile-steraza	cloracetat – esteraza
Nediferenţiată	negativă	negativă	negativă	negativă	negativă	negativă	negativă
Mieloblastică	pozitivă	aceeaşi	pozitivă	pozitivă	pozitivă	slab pozitivă	pozitivă
Promielocitară	puternic pozitivă	pozitivă	aceeaşi	puternic pozitivă	slab pozitivă	aceeaşi	puternic pozitivă
Limfoblastică	pozitivă în formă de blocuri	negativă	negativă	negativă	uneori pozitivă	negativă	negativă
Monoblastică	slab pozitivă	aceeaşi	slab pozitivă	slab pozitivă	înalt pozitivă	pozitivă	aceeaşi
Mielomonoblastică	pozitivă	aceeaşi	aceeaşi	înalt pozitivă	pozitivă	aceeaşi	slab pozitivă
Eritromonoblastică	pozitivă	aceeaşi	Reacţia depinde de apartenenţa elementelor blastice la o serie sau alta (mieloblaşti, monoblaşti, blaşti nediferenţiaţi).				
Plasmoblastică	Se identifică după morfologia caracteristică a celulelor şi prezenţa paraproteinei în serul sanguin						
Megacarioblastică	Se identifică după morfologia caracteristică a celulelor						

leucoza limfoblastică (T – dependentă) acută; leucoza mieloblastică, precum şi alte forme de leucoză acută, se depistează mai rar. Forme particulare de leucoză la copii sunt leucoza congenitală şi cloroleucemia.

Leucoza acută nediferenţiată se caracterizează prin infiltrarea măduvei oaselor (fig. 130,p.253), splinei, ganglionilor limfatici şi formaţiunilor limfoide (amigdalele, foliculii limfatici de grup şi solitari), mucoaselor, pereţilor vasculari, miocardului, rinichilor, encefalului, meningelor şi a altor organe cu celule izomorfe nediferenţiate ale hematopoiezei. Tabloul histologic al acestei infiltraţii leucemice este foarte omogen. Splina şi ficatul se măresc, dar nu prea tare. Măduva oaselor plate şi tubulare e roşie, suculentă, uneori cu nuanţă cenuşie. În legătură cu infiltraţia leucemică a mucoasei cavităţii bucale şi a ţesutului amigdalian apare gingivita necrotică, amigdalita – *angina necrotică*. Uneori se asociază infecţia secundară, leucemia acută nediferenţiată evoluând ca o afecţiune septică.

Infiltraţia leucemică a organelor şi ţesuturilor este însoţită de manifestările *sindromului hemoragic*, dezvoltarea căruia se explică nu numai prin distrugerea pereţilor vasculari de către celulele leucemice, dar şi prin anemie, dereglarea trombocitopoiezei ca rezultat al substituirii măduvei oaselor cu celule nediferenţiate ale hematopoiezei. H e m o r a g i i cu caracter divers apar în piele, mucoase, organele interne, mai ales în encefal (vezi fig.130). Bolnavii mor din cauza hemoragiei cerebrale, gastroragiei, complicaţiilor ulcero-necrotice, sepsisului.

O varietate a leucozei acute nediferenţiate este *cloroleucemia*, întâlnită adesea la copii (de obicei la băieţi de 2-3 ani). Cloroleucemia se manifestă prin proliferări tumorale în oasele craniului facial, mai rar – în alte oase ale scheletului şi foarte rar – în organele interne (ficat, splină, rinichi). Nodulii tumorali au o culoare verzuie, de unde şi denumirea acestei forme de leucoză. Culoarea tumorii este condiţionată de prezenţa în ea a produselor de sinteză a hemoglobinei – protoporfirinelor. Nodulii tumorii sunt constituiţi din celule nediferenţiate ale seriei mieloide.

Leucoza acută mieloblastică (mieloleucoză acută). Această formă de leucoză acută se manifestă prin infiltrarea măduvei oaselor, splinei, ficatului, rinichilor, mucoaselor, mai rar a ganglionilor limfatici şi a pielii cu celule tumorale de tipul

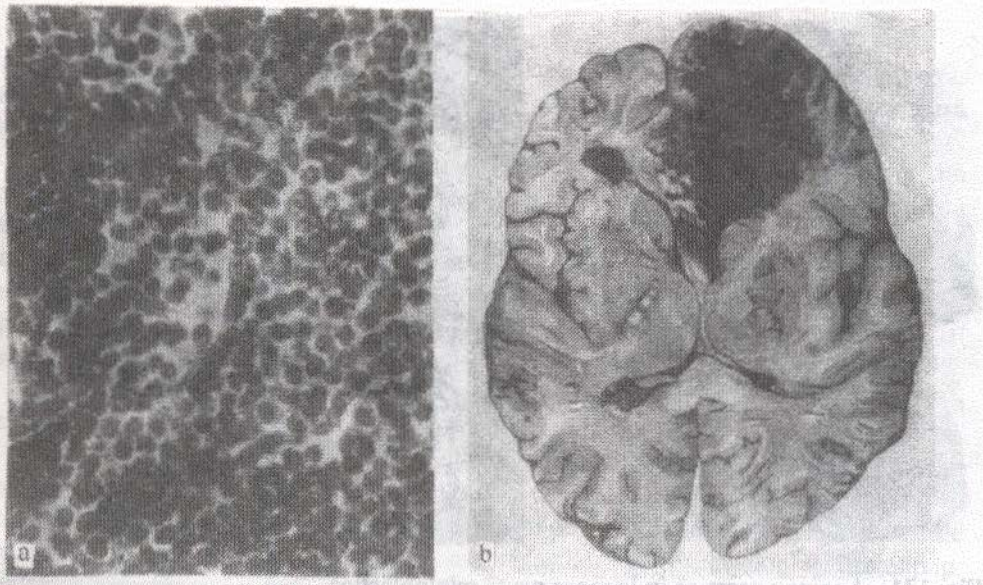


Fig. 130. Leucoză acută.

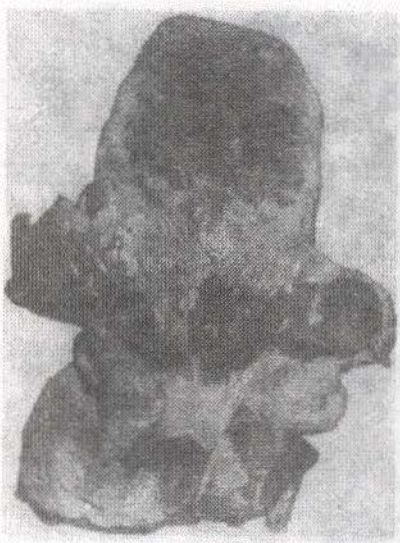
a – măduva osoasă, constituită din celule izomorfe nediferențiate; b – hemoragie în lobul frontal al encefalului.

mieloblaștilor. Aceste celule au o serie de particularități citochimice (vezi tabelul 11): conțin glicogen și incluziuni sudanofile, dau reacție pozitivă pentru peroxidază, α – naftilesterază și cloracetatesterază.

Măduva oaselor devine roșie sau cenușie, uneori cu nuanță verzuie (cu aspect purulent) (măduva osoasă pioidă). Splina și ficatul, ca urmare a infiltrației leucemice, manifestă exces de volum, dar nu ating dimensiuni mari. Aceleași modificări au loc în ganglionii limfatici. E caracteristică infiltrarea cu celule blastice nu numai a măduvei oaselor, splinei și ficatului, dar și a mucoasei tractului gastro-intestinal, în legătură cu ce apar necroze în cavitatea bucală, amigdale, vestibulul faringian (fig.131, p.254), stomac. În rinichi se întâlnesc infiltrate atât difuze, cât și focale (tumorale).

În 1/3 de cazuri se dezvoltă infiltrația leucemică a plămânilor ("pneumonită leucemică"), în 1/4 de cazuri – infiltrația leucemică a meningelor ("meningită leucemică"). Sunt foarte pronunțate manifestările diatezei hemoragice. Hemoragiile se observă în mucoase și seroase, în parenchimul organelor interne, adesea în encefal. Decedează bolnavii din cauza hemoragiilor, proceselor ulcero-necrotice, infecției asociate, sepsisului.

În ultimii ani terapia activă (substanțe citostatice, iradiere cu raze γ, antibiotice, preparate antifibrinolitice) a modificat esențial tabloul leucozelor acute nediferențiată și mieloblastică. Au dispărut necrozele vaste din cavitatea bucală și vestibulul faringian, s-au atenuat fenomenele de diateză hemoragică. Totodată, ca rezultat al creșterii duratei vieții bolnavilor de leucoză acută, a crescut incidența leziunilor extramedulare, cum ar fi "pneumonita leucemică", "meningita leucemică" etc. Terapia cu citostatice a făcut să crească frecvența cazurilor de leziuni ulcero-necrotice ale stomacului și intestinului.



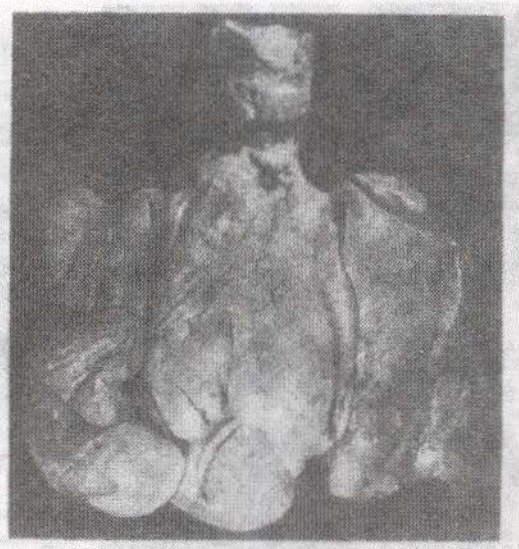


Fig. 131. Angina necrotică în leucoza acută mieloblastică.

Fig. 132. Proliferări tumorale în regiunea timusului în leucoza acută limfoblastică.

Leucoza acută promielocitară se distinge prin malignitate, evoluție galopantă și caracterul manifest al sindromului hemoragic (trombocitopenia și hipofibrinogenemia). Celulele leucemice, care infiltrează organele și țesuturile, se caracterizează prin următoarele particularități morfologice: polimorfismul nuclear și celular, prezența în citoplasmă a pseudopodiilor și a granulelor de glicozaminoglicani (vezi tabelul 11). Aproape toți bolnavii de această formă de leucoză acută mor de hemoragie cerebrală sau de hemoragii gastrointestinale.

Leucoza acută limfoblastică se întâlnește des la copii (în 80 % de cazuri). Infiltrația leucemică e cea mai pronunțată în măduva oaselor, splină, ganglionii limfatici, aparatul limfatic al tractului gastrointestinal, rinichi și timus. Măduva oaselor spongioase și tubulare e zmeurie, suculentă. Splina se mărește brusc, devine suculentă și roșie, desenul ei e estompat. Se măresc considerabil și ganglionii limfatici (mediastinali, mezenterici), pe secțiune țesutul lor e alb-roz, suculent. Același aspect îl are și timusul, care uneori atinge dimensiuni enorme. Infiltrația leucemică adesea depășește limitele timusului și invadează țesuturile mediastinului anterior, compresionând organele cutiei toracice (fig. 132).

Infiltratele leucemice în această formă de leucoză constau din limfoblaști, a căror particularitate citochimică caracteristică este prezența glicogenului în jurul nucleului (tabelul 11). Limfoblaștii aparțin de sistemul-T al limfopoiezei, fapt prin care se poate explica atât permutarea rapidă a blaștilor în zonele T-dependente ale ganglionilor limfatici și splinei, cât și mărirea dimensiunilor lor simultan cu infiltrația leucemică a măduvei osoase. Ca expresie a progresiei leucozei trebuie considerate infiltratele limfoblastice de natură m e t a s t a t i c ă, care apar dincolo de limitele țesutului limfatic. Astfel de infiltrate se întâlnesc mai ales în învelișurile și substanța encefalului și a măduvei spinării, fenomen numit *neuroleucoză.*

În tratarea leucozelor limfoblastice sunt eficiente substanțele citostatice, astfel la 90% de copii obținându-se o remisiune stabilă, adesea de lungă durată (5-10 ani). Fără

tratament această formă, ca şi alte forme de leucoză acută, are o evoluţie progresivă: creşte anemia, se dezvoltă sindromul hemoragic, apar complicaţii de natură infecţioasă etc.

Leucoză acută plasmoblastică. Această formă de leucoză acută ia naştere din celule-precursoare ale limfocitelor – B, capabile să producă imunoglobuline. Această facultate o păstrează şi plasmoblaştii tumorali. Ei secretă imunoglobuline patologice – paraproteine, din care cauză leucoză acută plasmoblastică reprezintă o *hemoblastoză paraproteinemică.* Infiltraţia leucemică plasmoblastică se relevă în măduva oaselor, splină, ganglionii limfatici, ficat, piele şi alte organe. Un mare număr de plasmoblaşti se depistează şi în sânge.

Leucoza acută monoblastică (mielomonoblastică). Se aseamănă foarte mult cu leucoza acută mieloblastică.

Leucoza acută eritromieloblastică (eritromieloza acută di Gulielmo). Este o formă rară de leucoză (1-3% din toate cazurile de leucoză acută), în care în măduva oaselor are loc proliferarea atât a eritroblaştilor şi a altor celule nucleate ale eritropoiezei, cât şi a mieloblaştilor, monoblaştilor şi a blaştilor nediferenţiaţi. Inhibarea hematopoiezei induce anemie, leuco- şi trombocitopenie. Splina şi ficatul se măresc.

Leucoza acută megacarioblastică este una din cele mai rare forme de leucoză acută, pentru care e caracteristică prezenţa în sânge şi măduva oaselor de rând cu blaştii nediferenţiaţi a megacarioblaştilor, megacariocitelor monstruoase şi a aglomerărilor de trombocite. Numărul trombocitelor din sânge creşte până la 1000 – 1500 10^9/l.

Leucoza congenitală, care se depistează pe parcursul primei luni de viaţă, reprezină o raritate excepţională. Se întâlneşte, de obicei, sub formă de leucoză mieloblastică, evoluează galopant, cu splenо- şi hepatomegalie, mărirea ganglionilor limfatici, infiltraţia leucemică pronunţată difuză şi nodulară a multor organe (ficatului, pancreasului, stomacului, rinichilor, pielii, seroaselor). Infiltraţia leucemică pronunţată pe tractul venei ombilicale şi a spaţiilor portale ale ficatului indică răspândirea hematogenă a procesului de la mamă la făt, deşi mamele copiilor bolnavi de leucoză congenitală rar suferă de leucoză. Copiii mor de obicei, de manifestările sindromului hemoragic.

Leucozele cronice

Leucozele cronice de geneză mielocitară

Aceste leucoze sunt diverse, însă locul principal printre ele îl ocupă leucoza mieloidă cronică, eritromieloza cronică, eritremia şi policitemia vera.

Leucoza mieloidă cronică (mieloza cronică). Această leucoză trece două stadii: monoclonală benignă şi policlonală malignă. Primul stadiu, care decurge câţiva ani, se caracterizează printr-o leucocitoză neutrofilă progresivă cu deviere până la mielocite şi promielocite, mărirea splinei. Celulele măduvei osoase în acest stadiu al leucozei morfologic şi după capacităţile fagocitare nu diferă de cele normale, însă ele conţin aşa-numitul cromozom Ph (Philadelphia), apărut în urma deleţiei cromozomilor celei de a 22-a perechi. În al doilea stadiu, care durează de la 3 până la 6 luni (stadiu terminal), monoclonicitatea este substituită de policlonicitate. În consecinţă apar forme blastice (mieloblaşti, mai rar eritroblaşti, monoblaşti şi celule blastice nediferenţiate), numărul cărora creşte atât în encefal, cât şi în sânge (c r i z ă b l a s t i c ă).

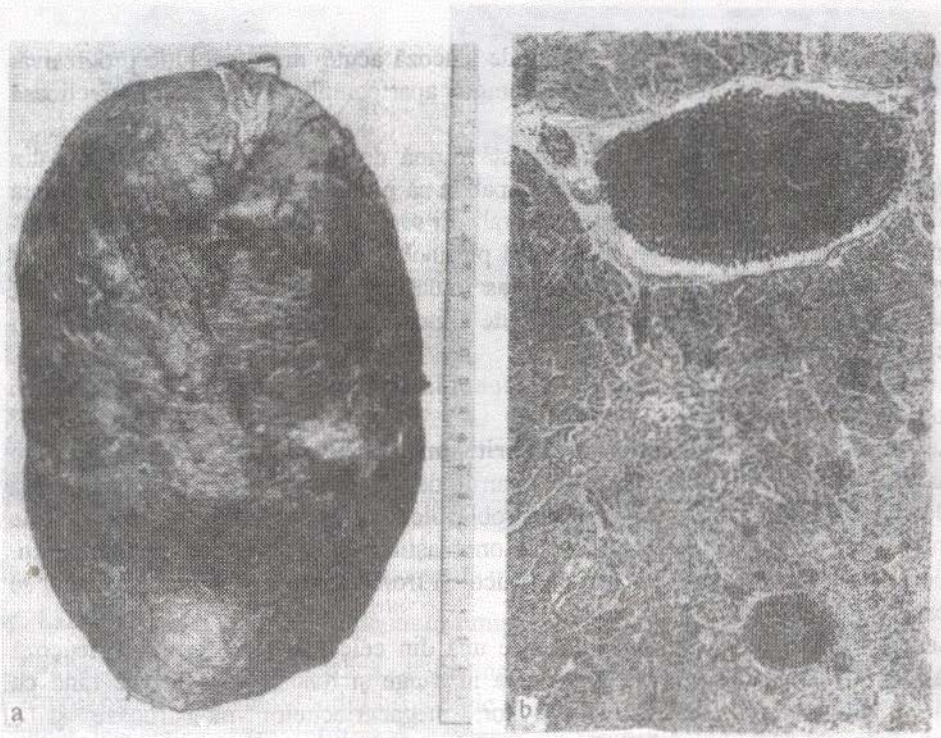


Fig. 133. Leucoză cronică mieloidă.

a – mărirea splinei (masa 2800 g); b – staze leucocitare şi trombi în vasele inimii.

Se observă o creştere rapidă a numărului de leucocite în sânge (până la câteva milioane în 1 μkl), mărirea splinei, ficatului, ganglionilor limfatici, infiltraţia leucemică a pielii, trunchilor nervoşi, meningelor, apare trombocitopenia, se dezvoltă sindromul hemoragic.

La necropsia defuncţilor de leucoză mieloidă cronică în stadiul terminal modificări deosebit de pronunţate se remarcă în măduva oaselor, sânge, splină, ficat, ganglionii limfatici. Măduva oaselor plate, a epifizelor şi diafizelor oaselor tubulare e suculentă, roşie-surie sau surie cu aspect purulent *(măduva osoasă pioidă).* La examenul histologic al măduvei osoase se depistează promielocite şi mielocite, precum şi celule blastice. Se întâlnesc celule cu modificări ale nucleelor (nuclee monstruoase) şi citoplasmei, fenomene de picnoză sau carioliză. În ţesutul osos uneori se observă semne de osteoscleroză reactivă. Sângele e roşu-cenuşiu , organele anemice.

Splina e mărită puternic (fig. 133), uneori ocupând aproape toată cavitatea abdominală; masa ei atinge 6-8 kg. Pe secţiune e de culoare roşie-întunecată, uneori cu infarcte ischemice. Ţesutul splinei este dislocat şi substituit de infiltratul leucemic, constituit în fond din celulele seriei mieloide, printre care se văd blaşti; foliculii sunt atrofici. Deseori se remarcă scleroza şi hemosideroza pulpei. În vase se întâlnesc trombi leucemici.

Ficatul e mărit considerabil (masa lui atinge 5-6 kg). Suprafaţa e netedă, ţesutul pe secţiune e cafeniu-cenuşiu. Infiltraţia leucemică se observă de obicei pe

parcursul sinusoidelor, mai rar în spațiile portale și în capsulă. Hepatocitele sunt în stare de distrofie grasă; uneori se observă hemosideroza ficatului.

Ganglionii limfatici sunt măriți considerabil, moi, de culoare roșie-surie, cu semne de infiltrație leucemică a țesutului lor; ea se observă de asemenea în amigdale, foliculii limfatici de grup și solitari ai intestinului, rinichi, piele, uneori în encefal și învelișurile lui (neuroleucemie). Un mare număr de celule leucemice apar în lumenul vaselor; ele formează *staze și trombi* (fig.133) *leucemici* și infiltrează peretele vascular. În legătură cu aceste modificări ale vaselor nu sunt o raritate infarctele și hemoragiile. Destul de frecvent în leucoza mieloidă cronică se constată manifestări ale *autoinfecției.*

Un grup înrudit cu mieloleucoza cronică îl constituie *osteomieloleucoza și mielofibroza,* la care de rând cu semne de leucoză mieloidă se observă și substituirea măduvei oaselor prin țesut osos sau conjunctiv. Procesul se caracterizează printr-o evoluție benignă de lungă durată.

Terapia cu citostatice duce la modificarea morfologiei mieloleucozei cronice. De rând cu inhibarea focarelor de infiltrație leucemică și substituirea lor cu fibroză, se observă întinerirea formelor celulare, apariția focarelor metastatice și a proliferărilor tumorale sau aplazia măduvei osoase și pancitopenia.

Eritromieloza cronică este o formă rară de leucoză. Reprezintă o tumoare a seriei roșii și albe a țesutului hematopoietic, în care în măduva oaselor, splină și ficat proliferează eritrocariocitele, mielocitele, promielocitele și blaștii. Un număr mare de celule se depistează și în sânge. Splenomegalia e foarte pronunțată. Într-un șir de cazuri se asociază mielofibroza (forma Vagan de eritromieloză cronică).

Eritremia se întâlnește, de obicei, la oamenii de vârstă înaintată și se caracterizează prin creșterea masei de eritrocite în patul vascular, pletoră. Crește de asemenea numărul de trombocite și granulocite, apare hipertensiunea arterială, predispoziția la tromboze, splenomegalie. În măduva oaselor are loc proliferarea tuturor seriilor, dar cu predilecție a celei eritrocitare. Procesul evoluează o perioadă îndelungată benign, însă, de obicei, finalizează prin transformare în mieloleucoză cronică cu apariția focarelor de infiltrație leucemică în organe.

Tabloul anatomopatologic al eritremiei e destul de caracteristic. Toate organele sunt hiperemiate considerabil, în artere și vene se formează frecvent trombi. Măduva grasă a oaselor tubulare devine roșie. Se mărește brusc splina. Apare hipertrofia miocardului, îndeosebi a ventriculului stâng. În măduva osoasă, splină și ficat în stadiul precoce al eritremiei se depistează focare de hematopoieză extramedulară cu un număr mare de megacariocite, iar în stadiul tardiv, când procesul se transformă în leucoză mieloidă – focare de infiltrație leucemică.

Policitemia vera (boala Vaquez-Osler) e asemănătoare eritremiei.

Există de asemenea leucoza megacariocitară cronică, întâlnită extrem de rar.

Leucozele cronice de geneză limfocitară

Aceste forme se împart în două grupe: prima o constituie limfoleucoza cronică și limfomatoza pielii (boala Sèzary), a doua – leucozele paraproteinemice.

Limfoleucoza cronică se întâlnește, de obicei, la persoanele de vârstă medie și înaintată, uneori la membrii unei familii; se dezvoltă din limfocitele – B și se distinge

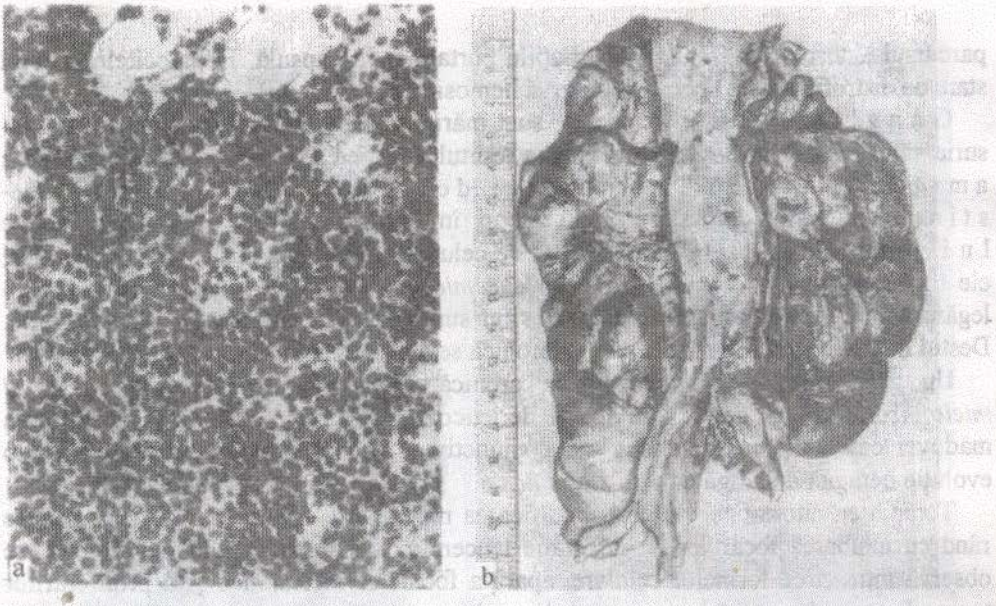


Fig. 134. Limfoleucoză cronică.
a – măduvă osoasă, limfocite tumorale; b – pachete de ganglioni limfatici măriți de-a lungul aortei.

printr-o evoluție benignă de lungă durată. Conținutul de leucocite în sânge e mărit (până la $100 \cdot 10^9$/l), printre ele predomină limfocitele. Infiltratele leucemice din limfocitele tumorale sunt mai pronunțate în măduva osoasă, ganglionii limfatici, splină, ficat, ceea ce duce la mărirea acestor organe. Limfocitele-B tumorale produc extrem de puține imunoglobuline, din care cauză imunitatea umorală în limfoleucoza cronică e inhibată considerabil, la bolnavi înregistrându-se adesea complicații de natură infecțioasă. Pentru această formă de leucoză e caracteristică și dezvoltarea *reacțiilor autoimune*, îndeosebi a stărilor autoimune hemolitice și trombocitopenice.

Pe fondul evoluției benigne a limfoleucozei cronice e posibilă criza blastică și generalizarea procesului, ceea ce duce într-o serie de cazuri la sfârșit letal. Mai frecvent însă bolnavii mor de infecții și complicații cu caracter autoimun.

La necropsie se remarcă modificări în măduva oaselor, ganglionii limfatici, splină, ficat și rinichi.

Măduva oaselor plate și tubulare e de culoare roșie, dar spre deosebire de leucoza mieloidă în măduva osoasă roșie a diafizelor oaselor tubulare se întâlnesc porțiuni de culoare galbenă. La examen histologic în țesutul osteomedular se depistează focare de proliferare a celulelor tumorale (fig. 134). În cazuri grave tot țesutul mieloid din măduva osoasă este substituit de infiltratul leucemic limfocitar, rămânând intacte doar niște insulițe mici de hematopoieză mieloidă.

Ganglionii limfatici din toate regiunile corpului sunt măriți considerabil, confluiază în pachete mari, moi sau relativ dense (fig.134). Pe secțiune sunt suculenți, albi-roz. Se măresc dimensiunile amigdalelor, foliculilor limfatici de grup și solitari intestinali, care de asemenea prezintă un țesut suculent alb-roz. Mărirea ganglionilor limfatici și a formațiunilor limfatice e legată de infiltrația lor leucemică, care dereglează considerabil structura acestor organe și țesuturi; deseori limfocitele infiltrează capsula ganglionilor limfatici și țesuturile adiacente.

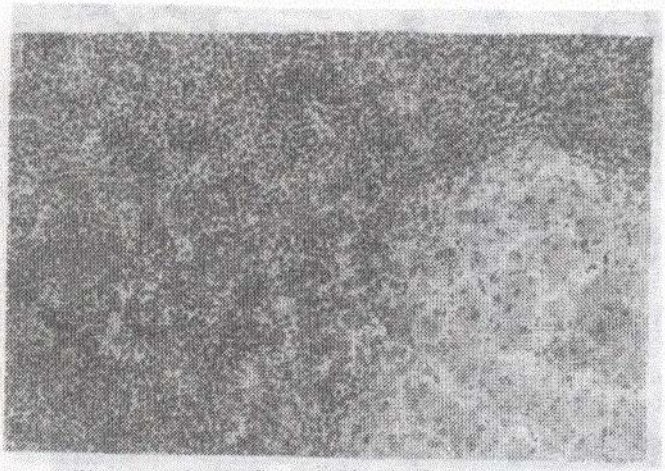


Fig. 135. Infiltrație leucemică a spațiilor portale ale ficatului în limfoleucoza cronică.

S p l i n a atinge dimensiuni considerabile (masa până la 1 kg). Are o consistență cărnoasă, pe secțiune e de culoare roșiatică; foliculii persistă sau se pierd în pulpă. Infiltratul leucemic limfocitar cuprinde în primul rând foliculii, care devin mari și se contopesc. Apoi limfocitele proliferează în pulpa roșie, pereții vasculari, trabecule și capsulele splinei.

F i c a t u l e mărit, relativ dens, pe secțiune cafeniu-deschis. Deseori la suprafață și pe secțiune se văd noduli mici albi-cenușii. Infiltrația limfocitară se produce mai cu seamă pe tractul spațiilor portale (fig.135). Hepatocitele sunt în stare de distrofie proteică sau grasă.

R i n i c h i i sunt măriți, relativ denși, de culoare cafenie-surie. Infiltrația leucemică a rinichilor poate fi atât de pronunțată, încât structura rinichilor pe secțiune nu se determină.

Infiltrația leucemică se observă în multe organe și țesuturi (mediastin, mezou, miocard, seroase și mucoase), totodată ea poate fi nu numai difuză, dar și focală cu formarea nodulilor de diverse dimensiuni.

Modificărilor descrise, proprii limfoleucozei cronice, li se asociază *complicații infecțioase*, de exemplu, pneumonie și manifestări ale *stărilor hemolitice* –icter hemolitic, hemoragii prin diapedeză, hemosideroză generalizată.

În afară de afectarea generalizată a ganglionilor limfatici, mărirea moderată a splinei și ficatului, în limfoleucoza cronică se întâlnesc cazuri de mărire bruscă doar a unor grupe de *ganglioni limfatici* (de exemplu, mediastinali, mezenterici, cervicali, inghinali). În astfel de cazuri apare pericolul compresiunii organelor limitrofe (de exemplu, compresiunea inimii, esofagului, traheei în cazul afectării ganglionilor limfatici mediastinali; compresiunea venei porte și a ramificărilor ei cu dezvoltarea hipertensiunii portale și a ascitei în leziunea ganglionilor limfatici mezenterici și ai hilului hepatic).

Limfomatoza pielii sau **boala Sčzary** este o formă originală de limfoleucoză cronică, caracterizată prin infiltrația cu limfocite-T tumorale în primul rând a pielii. Cu timpul în proces este antrenată măduva oaselor, în sânge crește conținutul de leucocite, apar celule caracteristice (celule Sčzary), se maresc ganglionii limfatici periferici, splina.

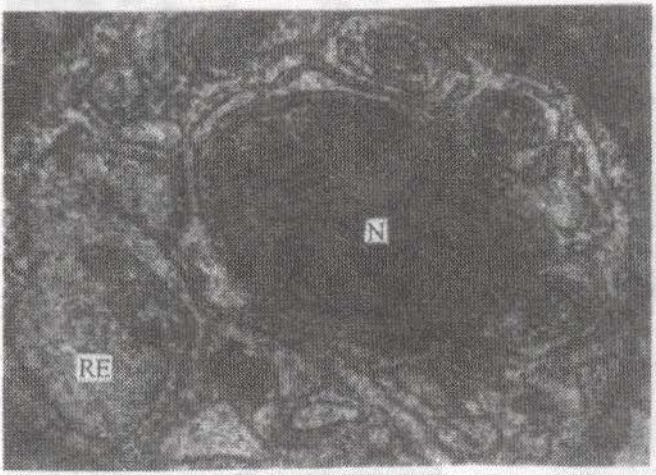


Fig. 136. Celulă mielomatoasă. Tubii reticulului endoplasmatic (RE) sunt dilatați considerabil și umpluți cu acumulări de proteină – paraproteină.
N – nucleu. Microfotoelectronogramă x 23000.

Leucozele paraproteinemice. Acest grup întruneşte tumorile, provenite din celulele sistemului limfocitar-B (precursoare ale plasmocitelor), de funcția cărora, după cum se ştie, sunt legate reacțiile imunității umorale. Particularitatea principală a leucozelor paraproteinemice, numite și *afecțiuni imunoproliferative maligne*, constă în facultatea celulelor tumorale de a sintetiza imunoglobuline omogene sau fragmentele lor – *paraproteine* (imunoglobuline patologice-Plg sau monoclonale). Patologia imunoglobulinelor determină atât specificitatea clinică, cît și morfologică a leucozelor paraproteinemice, din care fac parte boala mielomatoasă, macroglobulinemia primară (Waldenström) și boala lanțurilor grele (Franklin).

Cea mai mare importanță printre leucozele paraproteinemice o are boala mielomatoasă.

Boala mielomatoasă este o maladie destul de răspândită, descrisă pentru prima dată de Rustițki (1873) și Kahler (1887). La baza bolii stă proliferarea celulelor tumorale din seria limfoplasmocitară– *celulelor mielomatoase* (fig.136) în măduva oaselor și în afara ei. Mielomatoza măduvei osoase duce la distrugerea oaselor.

În funcție de caracterul celulelor mielomatoase se disting *mieloame plasmocitare, plasmoblastice, polimorfocelulare și microcelulare* (A.I.Strukov, 1959). Mieloamele polimorfocelulare și microcelulare fac parte din tumorile slab diferențiate. Celulele mielomatoase secretă paraproteine, care se depistează în sângele și urina bolnavilor, precum și în celulele mielomatoase. Întrucât în boala mielomatoasă în serul sanguin și în urină se depistează biochimic diferite tipuri de imunoglobuline patologice, se disting câteva v a r i a n t e b i o c h i m i c e de mielom (mielomul –A, –D, –E, mielomul Bence-Jones). Proteina Bence-Jones, depistată în urină, este una din paraproteinele, secretate de celula mielomatoasă, ce trece liber prin filtrul glomerular renal, grație masei moleculare mici.

Mielomul evoluează de obicei după varianta leucozei aleucemice, dar e posibilă și prezența în sânge a celulelor mielomatoase.

M o r f o l o g i c în dependență de caracterul infiltratelor mielomatoase, localizate de obicei în măduva osoasă și în oase, se disting următoarele forme de boală

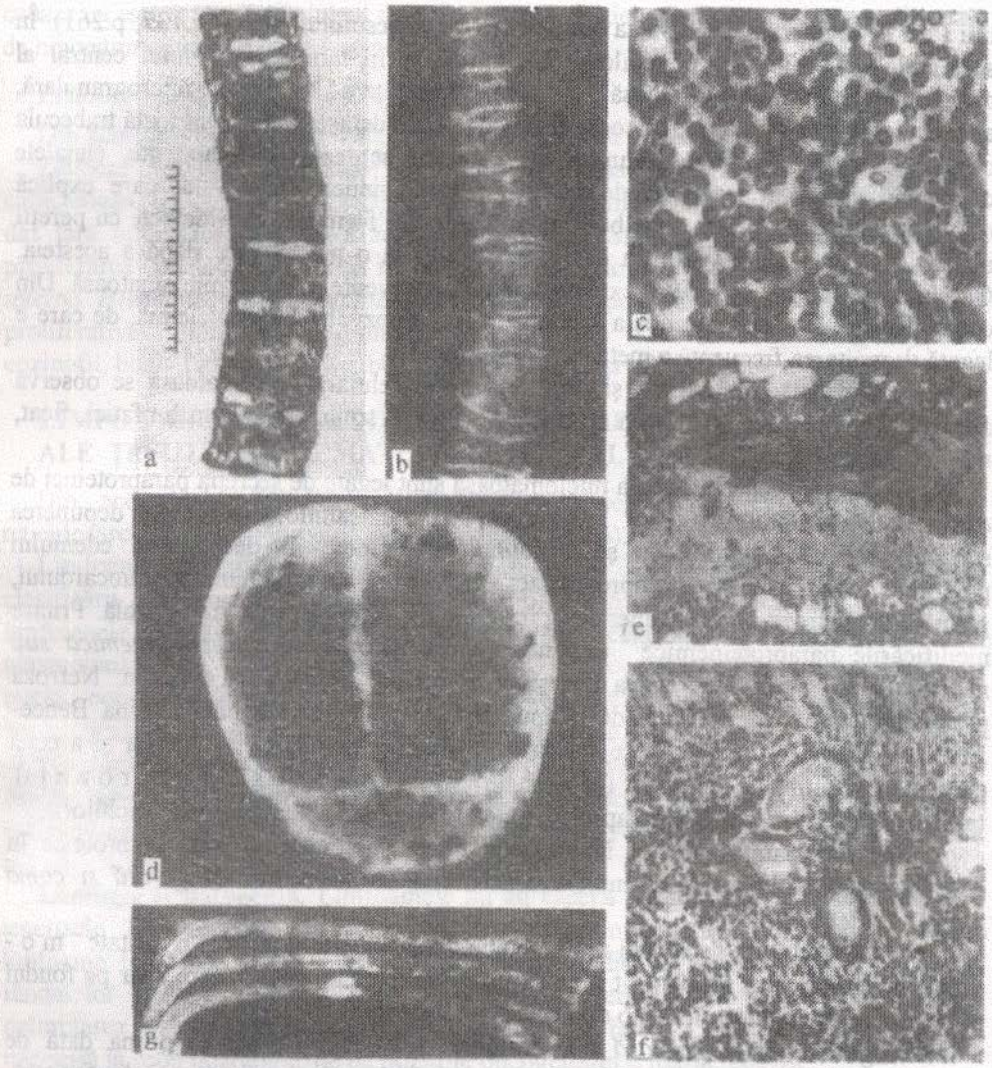


Fig. 137. Boala mielomatoasă.

a – coloana vertebrală în secțiune, hemoragii în discurile intervertebrale; b – radiografia aceleiași coloane vertebrale: osteoporoză; c – tabloul histologic: infiltrație cu celule mielomatoase; d – oasele craniului cu multiple defecte, aparent ștanțate ale țesutului osos; e – resorbție sinuoasă a trabeculei osoase; f – nefroză paraproteinemică, acumulări de mase proteice în lumenul tubilor renali; g – mielomatoza coastelor.

mielomatoasă: difuză, difuză-nodulară și nodulară-multiplă. *Forma difuză* se înregistrează atunci, când infiltrația mielomatoasă difuză a măduvei oaselor se combină cu osteoporoza. În forma *difuzo-nodulară* pe fondul mielomatozei difuze a măduvei oaselor apar noduli tumorali; în forma *nodulară-multiplă* infiltrația mielomatoasă difuză lipsește.

Proliferarea celulelor mielomatoase se observă mai frecvent în oasele plate (coaste, oasele craniului) și în coloana vertebrală, mai rar – în oasele tu-

b u l a r e (humerus, femur). Ea duce la *distrucţia* ţesutului osos (fig.137, p.261). În sectoarele de proliferare a celulelor mielomatoase în lumenul canalului central al osteonului sau în trabecula osoasă sub endost substanţa osoasă devine microgranulară, apoi se lichefiază, în ea apar osteoclaşti şi endostul se detaşează. Treptat toată trabecula osoasă se transformă în aşa-numitul os lichid şi se resoarbe totalmente, canalele osteonului devenind largi. Se dezvoltă "resorbţia sinuoasă" a osului care explică *osteoliza şi osteoporoza* proprie bolii mielomatoase – formarea unor defecte cu pereţii netezi, aparent ştanţate, în lipsa osteogenezei sau la o manifestare slabă a acesteia. Oasele devin fragile, prin ce se explică fracturile frecvente în boala mielomatoasă. Din cauza distrugerii oaselor în boala mielomatoasă se dezvoltă hipercalciemia, de care e legată dezvoltarea frecventă a metastazelor calcaroase.

În afară de măduva osoasă şi oase, infiltraţia celulară mielomatoasă se observă aproape permanent în o r g a n e l e i n t e r n e : splină, ganglioni limfatici, ficat, rinichi, plămâni etc.

Un şir de modificări din boala mielomatoasă sunt legate de secreţia paraproteinei de către celulele tumorale şi anume: 1) a m i l o i d o z a (amiloidoza-AL); 2) depunerea substanţelor pseudoamiloidice şi cristaline în ţesuturi; 3) dezvoltarea edemului paraproteinemic sau a paraproteinozei organelor (paraproteinoza miocardului, plămânilor, nefroza paraproteinemică), însoţită de insuficienţa lor funcţională. Printre modificările paraproteinemice prezintă importanţă *nefroza paraproteinemică sau nefropatia mielomatoasă,* cauza decesului a 1/3 din bolnavii cu mielom. Nefroza paraproteinemică este cauzată de "impurificarea" rinichilor cu paraproteina Bence-Jones (vezi fig.137), care induce scleroza substanţei medulare, iar ulterior şi a celei corticale şi ratatinarea rinichilor (r i n i c h i m i e l o m a t o ş i s c l e r o z a ţ i). Într-un şir de cazuri nefroza paraproteinemică se combină cu amiloidoza rinichilor.

Acumularea paraproteinelor în sânge în boala mielomatoasă, stazele proteice în vase induc dezvoltarea sindromului caracteristic de *viscozitate exagerată şi coma paraproteinemică.*

În legătură cu lipsa protecţiei imunologice în plasmocitom nu sunt o raritate m o - d i f i c ă r i l e i n f l a m a t o r i i (pneumonia, pielonefrita), care apar pe fondul paraproteinozei tisulare şi sunt o expresie a autoinfecţiei.

Macroglobulinemia primară e o maladie rară, descrisă pentru prima dată de Waldenström în a. 1944, una din varietăţile leucozelor cronice de geneză limfocitară, în care celulele tumorale secretă macroglobuline-IgM patologice. Pentru această boală e caracteristică mărirea splinei, ficatului, ganglionilor limfatici, legată de infiltraţia lor leucemică. Distrucţia oaselor se întâlneşte rar. E foarte tipic sindromul hemoragic, condiţionat de hiperproteinemie, creşterea bruscă a viscozităţii sângelui, insuficienţa funcţională a trombocitelor, încetinirea curentului sanguin şi stazele din vasele mici. Cele mai frecvente complicaţii sunt hemoragiile, retinopatia paraproteinemică, coma paraproteinemică; e posibilă amiloidoza.

Boala lanţurilor grele a fost descrisă de Franklin în a.1963. Celulele tumorale din seria limfoplasmocitară în această maladie produc o paraproteină neobişnuită, care corespunde fragmentului-Fc al lanţului greu al IgG (de unde şi denumirea bolii). Se observă mărirea ganglionilor limfatici, ficatului, splinei ca rezultat al infiltraţiei acestor organe cu celule tumorale. Modificări din partea oaselor lipsesc, leziunea măduvei

osoase nu este o regulă. Bolnavii mor din cauza infecției asociate (sepsis), condiționată de hipogammaglobulinemie (stare imunodeficitară).

Leucoze cronice de geneză monocitară

Din acest grup fac parte leucoza monocitară cronică și histiocitozele.

Leucoza monocitară cronică apare de obicei la oamenii de vârstă înaintată, caracterizându-se prin evoluție de lungă durată și benignă, uneori cu mărirea splinei, dar fără tulburarea hematopoiezei osteomedulare. Sfârșește prin criză blastică cu proliferarea celulelor blastice în măduva oaselor, apariția lor în sânge și în organele interne. *Histiocitozele (histiocitoza X)* întrunesc grupul așa-numitelor maladii limfoproliferative limitrofe ale țesutului hematopoietic. Din el fac parte granulomul eozinofil, boala Latterer – Siwe, boala Hand – Achüller–Christian.

LIMFOAMELE – MALADII TUMORALE REGIONALE ALE ȚESUTULUI HEMATOPOIETIC ȘI LIMFATIC

Din acest grup fac parte limfosacromul, micoza fungoidă, boala Sèzary, reticulosarcomul, limfogranulomatoza (boala Hodgkin).

Limfoamele pot fi de proveniență B-celulară și T-celulară, care și stă la baza clasificării limfoamelor propusă de Lukes și Collins. Conform acestei clasificării limfoamele B-celulare pot fi: microcelulare (B), centrocitare, imunoblastice (B), plasmolimfocitare, iar limfoamele T-celulare: microcelulare (T), din limfocite cu nuclee convolute, imunoblastice (T) precum și reprezentate de micoza fungoidă și boala Sèzary. Mai deosebim limfoame inclasificabile. Din această clasificare rezultă că limfoamele microcelulare și imunoblastice pot proveni atât din celule – B, cât și –T. Numai din celule – B se dezvoltă limfoamele centrocitar și plasmolimfocitar, numai din celule-T – limfomul din limfocite cu nuclee convolute, micoza fungoidă și boala Sèzary.

Etiologia și patogenia. Limfoamele nu au careva particularități în comparație cu leucozele. De remarcat, că în condițiile terapiei contemporane cu citostatice unele limfoame (limfosarcomul) adesea "finalizează" stadiul terminal al leucozei; ele la rândul lor sunt capabile de "a se transforma" în leucoză. Din aceste considerente delimitarea tumorilor țesutului hematopoietic și limfatic în "difuze" și "regionale", necesară în scop nozologic, de pe pozițiile oncogenezei e foarte relativă.

Anatomia patologică. Fiecare limfom are un tablou morfologic specific.

Limfosacromul este o tumoare malignă, care apare din celulele seriei limfocitare. În această tumoare se afectează ganglionii limfatici, și mai ales cei mediastinali și retroperitoneali, mai rar – cei inghinali și axilari. E posibilă dezvoltarea tumorii în țesutul tractului gastrointestinal, splină și alte organe. La început tumoarea are un caracter local, limitat. Ganglionii limfatici se măresc considerabil, se contopesc și formează conglomerate, care compresionează țesuturile circumiacente; nodulii sunt denși, pe secțiune cenușii-roz, cu porțiuni de necroză și hemoragii. Ulterior are loc generalizarea procesului, adică metastazarea limfogenă și hematogenă cu formarea noilor focare în ganglionii limfatici, plămâni, piele, oase și alte organe. În ganglionii limfatici proliferează celule tumorale de tipul limfocitelor-B sau-T, prolimfocitelor, limfoblaștilor, imunoblaștilor.

Se disting următoarele variante histo (cito) logice de limfoame:

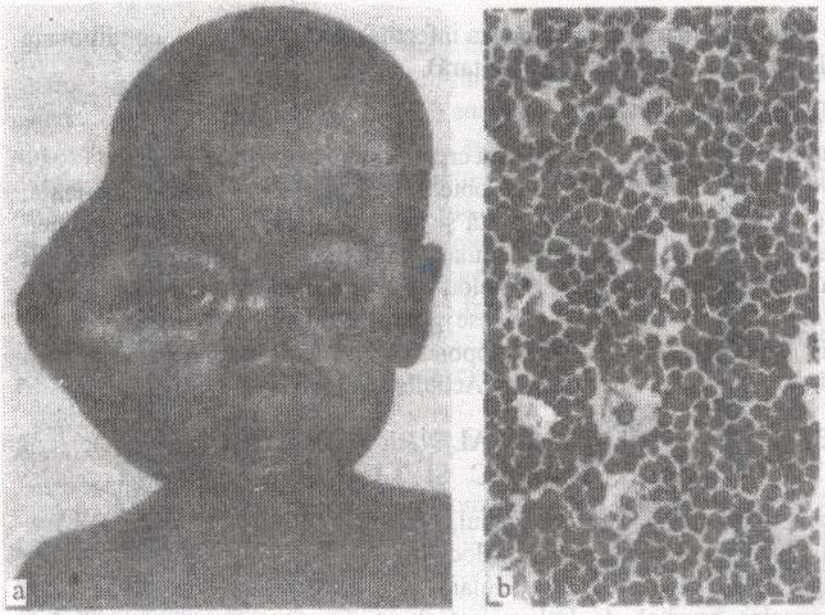


Fig. 138. Limfom african (tumoarea Burkitt).

a – localizarea tumorii în maxilarul superior; b – tabloul histologic al tumorii – "cer înstelat" (preparatul lui G.V.Savelieva)

limfocitar, prolimfocitar, limfoblastic, imunoblastic, limfoplasmocitar, limfomul african (tumoarea Burkitt). Tumorile constituite din limfocite mature şi prolimfocite se numesc limfocitoame, din limfoblaşti şi imunoblaşti – limfosarcoame [Vorobiov A.I., 1985].

Dintre limfosarcoame o atenţie deosebită merită limfomul african sau tumoarea Burkitt.

Tumoarea Burkitt este o maladie endemică, întâlnită printre populaţia Africii Ecuatoriale (Uganda, Guineea-Bissau, Nigeria), cazuri sporadice înregistrându-se în diferite ţări. Boala atacă, de obicei, copiii de 4 – 8 ani. De cele mai multe ori tumoarea se localizează în maxilarul superior sau inferior (fig.138), precum şi în ovare. Mai rar în proces sunt antrenaţi rinichii, suprarenalele, ganglionii limfatici. Deosebit de frecvent se observă generalizarea tumorii cu afectarea organelor interne. Tumoarea este constituită din celule mici limfocitoide, printre care sunt diseminaţi macrofagii mari cu citoplasma clară, realizând un tablou caracteristic de "cer înstelat" (*starry sky*) (vezi fig. 138). Dezvoltarea limfomului african se pune pe seama unui virus herpetiform, depistat în ganglionii limfatici ai bolnavilor cu această tumoare. În limfoblaştii limfomului se decelează incluziuni viruliforme.

Micoza fungoidă este un limfom T-celular relativ benign al pielii, care face parte din aşa-numitele limfomatoze cutanate. Nodulii tumorali multipli din piele constau din celule mari proliferante cu un număr mare de mitoze. În infiltratul tumoral se remarcă de asemenea plasmocite, histiocite, eozionofile, fibroblaşti. Nodulii sunt de consistenţă flască, proemină pe suprafaţa pielii, amintind uneori forma ciupercii, au o culoare cianotică, uşor se exulcerează. Nodulii tumorali se pun în evidenţă nu numai în piele,

dar şi în mucoase, muşchi, organele interne. Pe vremuri dezvoltarea tumorii era pusă pe seama invaziei miceliului micotic, de unde şi denumirea eronată a bolii.

Boala Sézary – limfom limfocitar-T al pielii cu leucemizare; este o limfomatoză a pielii. Afectarea măduvei osoase, prezenţa celulelor tumorale în sânge, observată în boala Sèzary, au servit drept argument pentru a o raporta în unele cazuri la limfoleucoza cronică.

Infiltraţia limfocitară a pielii finalizează prin formarea nodulilor tumorali mai frecvent pe faţă, spinare, gambe. În infiltratul tumoral din piele, măduva oaselor şi sânge se depistează celule mononucleare atipice cu nuclee falciforme – c e l u l e S é z a r y. E posibilă infiltraţia tumorală a ganglionilor limfatici, splinei, ficatului, rinichilor, însă ea niciodată nu este considerabilă.

Reticulosarcomul este o tumoare malignă din celule reticulare şi histiocite. De remarcat, că criteriile morfologice de apartenenţă a celulelor tumorale la cele reticulare şi histochimice sunt foarte incerte. Principala deosebire histologică a reticulosarcomului de limfosarcom constă în producerea de către celulele tumorale a fibrelor reticulare, întreţesute printre celulele reticulosarcomului.

Limfogranulomatoza (boala Hodgkin) este o maladie cronică recidivantă, mai rar cu evoluţie acută, în care proliferarea tumorală se produce prin excelenţă în ganglionii limfatici.

M o r f o l o g i c se distinge limfogranulomatoza izolată şi limfogranulomatoza generalizată. În *limfogranulomatoza izolată (localizată)* e afectat un grup de ganglioni limfatici. De cele mai multe ori aceştia-s ganglionii limfatici cervicali, mediastinali sau retroperitoneali, mai rar – cei axilari şi inghinali, care se măresc în dimensiuni şi aderă între ei. La început ei sunt moi, suculenţi, cenuşii sau cenuşii-rozatici, pe secţiune cu desen structural estompat. Ulterior ganglionii devin denşi, seci, cu porţiuni de necroză şi scleroză. E posibilă localizarea primară a tumorii nu în ganglionii limfatici, ci în splină, ficat, plămâni, stomac, piele. În *limfogranulomatoza generalizată* proliferarea ţesutului tumoral se relevă nu numai în focarul localizării primare, dar şi cu mult peste limitele lui. În aceste cazuri, de regulă, se măreşte s p l i n a. Pulpa ei pe secţiune e roşie, cu multiple focare albe-gălbui de necroză şi scleroză, ceea ce îi imprimă ţesutului splenic un aspect pestriţ "porfiric" ("splina porfir"). Dezvoltarea limfogranulomatozei generalizate este interpretată ca o metastazare a tumorii din focarul primar.

La e x a m e n u l m i c r o s c o p i c atât în focarele de localizare primară a tumorii (mai frecvent în ganglionii limfatici), cât şi în cele metastatice se depistează proliferarea limfocitelor, histiocitelor, celulelor reticulare, printre care se întâlnesc celule gigante, eozinofile, plasmocite, leucocite neutrofile. Elementele celulare polimorfe proliferative constituie formaţiuni nodulare supuse sclerozei şi necrozei, adesea cazeoase (fig.139, p.266). Cel mai caracteristic semn al limfogranulomatozei este considerată proliferarea celulelor atipice, printre care se disting: 1) celule mici Hodgkin (analoage limfoblastilor); 2) celule gigante mononucleare sau celule mari Hodgkin; 3) celule polinucleate Reed-Berezovski-Sternberg, care, de obicei, capătă dimensiuni gigante. Proveniența acestor celulele, probabil, e limfocitară dar nu se exclude şi natura lor macrofagică, deoarece în celule s-au depistat fermenţii-marcheri pentru macrofagi – fosfataza acidă şi esteraza nespecifică.

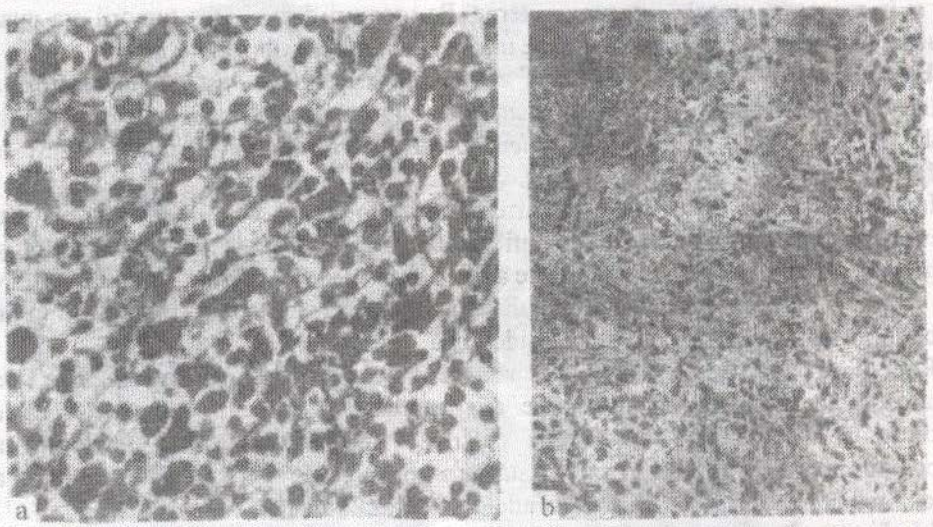


Fig. 139. Limfogranulomatoză.

a – formaţiuni granulomatoase din celule polimorfe în ganglionul limfatic; b – necroză şi proliferarea ţesutului de granulaţie cu celule atipice.

Focarele limfogranulomatoase suportă o anumită evoluţie care reflectă progresia tumorii, totodată se schimbă şi componenţa celulară a focarelor. Biopsia (mai frecvent a ganglionilor limfatici) asigură compararea particularităţilor histologice şi clinice ale limfogranulomatozei. Aceste comparări stau la baza clasificărilor clinico-morfologice contemporane ale limfogranulomatozei.

Clasificarea clinico-morfologică. Se disting 4 variante (stadii) ale afecţiunii: 1) variantă cu predominanţă limfocitară (limfohistiocitară); 2) cu scleroză nodulară; 3) variante cu celularitate mixtă; 4) varianta cu depleţie limfocitară.

Varianta cu predominanţă limfocitară e caracteristică pentru faza precoce a maladiei şi pentru formele ei localizate. Ea corespunde stadiului I-II al bolii. La examen microscopic se relevă doar proliferarea limfocitelor mature şi parţial a histiocitelor, ceea ce duce la estomparea desenului ganglionului limfatic. La evoluţia afecţiunii varianta limfohistiocitară trece în cea cu celularitate mixtă.

Scleroza nodulară e caracteristică pentru evoluţia relativ benignă a bolii, iniţial procesul localizându-se mai frecvent în mediastin. La examen microscopic se remarcă proliferarea ţesutului fibros, care circumscrie focarele de aglomerări celulare, printre care se găsesc celulele Reed-Berezovski-Sternberg, iar la periferie – limfocite şi alte celule.

Varianta cu celularitate mixtă reflectă generalizarea procesului şi corespunde stadiilor II – III ale maladiei. La examen microscopic se decelează semne caracteristice: proliferarea elementelor limfoide cu divers grad de maturitate, celulelor gigante Hodgkin şi Reed-Berezovski-Sternberg; aglomerări de limfocite, eozinofile, plasmocite, leucocite neutrofile; focare de necroză şi fibroză.

Varianta cu depleţie (dislocare) limfocitară se întâlneşte în evoluţia nefavorabilă a bolii. Ea reflectă generalizarea limfogranulomatozei. Uneori se observă proliferarea

difuză a țesutului conjunctiv, printre structurile fibrilare ale căruia se întâlnesc celule atipice puțin numeroase, în altelea țesutul limfoid este substituit de celule atipice, printre care predomină celulele Hodgkin și celulele gigante Reed-Berezovski-Sternberg; scleroza lipsește. Varianta cu dislocarea și substituirea țesutului limfoid prin celule cu atipie maximă a primit numirea de *sarcom Hodgkin.*

Deci, evoluția limfogranulomatozei morfologic se exprimă prin alternarea consecventă a trei variante ale maladiei: cu o predominanță limfocitară, cu celularitate mixtă și cu depleție limfocitară. Aceste variante clinico-morfologice pot fi analizate ca stadii ale limfogranulomatozei.

TROMBOCITOPENIILE ȘI TROMBOCITOPATIILE

Trombocitopeniile reprezintă un grup de afecțiuni în care se observă scăderea cantității de trombocite (norma $150 \cdot 10^9$/l) în legătură cu distrugerea sau utilizarea lor excesivă, precum și o trombocitopoieză insuficientă. **Distrugerea exagerată a trombocitelor** este cel mai frecvent mecanism de dezvoltare a trombocitopeniei.

Clasificarea. Se disting forme ereditare și dobândite de trombocitopenie. În multe trombocitopenii ereditare se observă modificarea diferitelor proprietăți ale trombocitelor, ceea ce permite de a le considera trombocitopatii (vezi *Trombocitopatiile*). După mecanismul de alterare a megacariocitelor și trombocitelor, *trombocitopatiile dobândite* se împart în *imune* și *aimune*. Printre cele imune se disting *trombocitopeniile aloimune* (incompatibilitate după unul din sistemele sângelui), *transimune* (pătrunderea autoanticorpilor mamei, care suferă de trombocitopenie autoimună, prin placentă), *heteroimune* (dereglarea structurii antigenice a trombocitelor) și *autoimune* (producerea anticorpilor contra antigenilor proprii imuabile ale trombocitelor). Când nu se poate depista cauza autoagresiunii împotriva trombocitelor, avem o *trombocitopenie autoimună* idiopatică. *Trombocitopeniile aimune* pot fi condiționate de traumatismul mecanic al trombocitelor (în splenomegalie), inhibarea proliferării celulelor osteomedulare (în leziunea actinică sau chimică a măduvei osoase, anemiile aplastice), substituția măduvei osoase (proliferarea celulelor tumorale), mutația somatică (boala Marchiafava-Micheli), utilizarea excesivă a trombocitelor (tromboza – vezi. *Sindromul CDI*), carența vitaminei B_{12} sau a acidului folic (vezi *Anemiile*). Formele imune de trombocitopenie se întâlnesc mai frecvent ca cele aimune, totodată printre primele cel mai des se observă forma autoimună, de obicei la adulți.

Anatomia patologică. Pentru trombocitopenie e caracteristic sindromul hemoragic cu hemoragii. Hemoragiile pot avea loc în piele sub formă de peteșii și echimoze, mai rar – în mucoase și foarte rar – în parenchimul organelor (de exemplu, hemoragia cerebrală). Se mai înregistrează hemoragii gastrice și intestinale, precum și pulmonare. Adesea se observă mărirea splinei ca rezultat al hiperplaziei țesutului ei limfoid, creșterea cantității de megacariocite în măduva osoasă. Unele forme de trombocitopenie se disting prin particularități morfologice. De ex, în unele trombocitopatii autoimune se observă mărirea ganglionilor limfatici (limfadenopatia) și a dimensiunilor trombocitelor, în timp ce splina nu suferă schimbări. Hemoragiile în trombocitopenie pot duce la dezvoltarea anemiei (vezi *Anemiile*).

Trombocitopatiile prezintă un grup mare de afecţiuni şi sindroame, condiţionate de tulburările hemostazei, induse de insuficienţa calitativă sau disfuncţia trombocitelor. În fond trombocitopatiile sunt diateze hemoragice cu manifestări la nivelul vaselor microcirculaţiei.

Clasificarea. Trombocitopatiile se împart în ereditare şi dobândite. Printre *trombocitopatiile ereditare* se disting o serie de forme, având drept punct de reper tipul disfuncţiei, modificărilor morfologice şi a tulburărilor biochimice ale trombocitelor. Multe din aceste forme prezintă boli sau sindroame de sine stătătoare (de ex., trombastenia Glanzman, condiţionată de anomaliile de membrană ale trombocitelor; sindromul Chédiak – Higashi, care se dezvoltă în caz de insuficienţă în trombocite a corpusculilor denşi de tipul I şi a componenţilor lor).

Trombocitopatiile dobândite se dezvoltă în diverse acţiuni patogene şi se întâlnesc în multe boli şi sindroame. Se disting trombocitopatii: 1) în hemoblastoze; 2) în afecţiunile mieloproliferative şi trombocitemia esenţială; 3) în anemiile prin deficienţa vitaminei B_{12}; 4) în ciroze, tumori şi maladii parazitare ale ficatului; 5) în dereglările hormonale (hipotiroidie, hipoestrogenie); 6) în scorbut; 7) în boala actinică; 8) în sindromul CDI şi activarea fibrinolizei; 9) în hemotransfuzii masive; 10) medicamentoase şi toxice (în tratamentul cu preparate antiflogistice nesteroide, acid acetilsalicilic, brufen, indometacină, unele antibiotice, tranchilizanţi etc; în alcoolism).

Anatomia patologică. Caracteristica trombocitopatiei se reduce la manifestările morfologice ale sindromului hemoragic. Totodată se va avea în vedere, că trombocitopatiile pot evolua cu o trombocitopenie mai mult sau mai puţin manifestă.

Pentru soluţionarea problemei privind caracterul dobândit al trombocitopatiei sau trombocitopeniei la stabilirea diagnosticului se vor lua în consideraţie următoarele principii [Barkagan Z.S., 1985]: 1) trombocitopatii se consideră formele, în care se constată dereglări funcţionale, morfologice şi biochimice stabile ale trombocitelor, care nu dispar la normalizarea cantităţii lor în sânge; 2) pentru trombocitopatii e caracteristică discordanţa dintre gradul de manifestare a sindromului hemoragic şi gradul trombocitopeniei; 3) formele patologiei trombocitelor condiţionate genetic în majoritatea cazurilor sunt trombocitopatii, mai ales la asocierea cu alte defecte ereditare; 4) trombocitopatia trebuie considerată secundară, dacă defectul calitativ al trombocitelor nu este constant, se atenuază sau dispare complet după lichidarea trombocitopeniei.

AFECŢIUNILE APARATULUI CARDIO-VASCULAR

Afecţiunile aparatului cardio-vascular ocupă locul principal în patologia omului contemporan. Conform datelor statistice, astfel de boli ca ateroscleroza, boala hipertensivă, cardiopatia ischemică şi valvulopatiile, constituie cel mai mare procent de morbiditate şi sunt cauza principală de mortalitate a omenirii.

Principalele afecţiuni ale aparatului cardio-vascular sunt: endocardita, miocardita, valvulopatiile cardiace, cardioscleroza, ateroscleroza, boala hipertensivă, cardiopatia ischemică, bolile cerebrovasculare, vasculitele.

ENDOCARDITA

Endocardita este o inflamație a endocardului (învelișul interior al inimii). Apare în multe boli, de obicei, de natură infecțioasă (endocardită secundară), într-un șir de cazuri fiind o formă nozologică de sine stătătoare (endocardită primară). Formele de endocardită primară sunt endocardită bacteriană (septică), endocardita parietală fibroplastică cu eozinofilie.

ENDOCARDITA BACTERIANĂ (SEPTICĂ)

Endocardita bacteriană (septică) este una din formele sepsisului (vezi *Sepsisul*).

ENDOCARDITA PARIETALĂ FIBROPLASTICĂ CU EOZINOFILIE

Endocardita parietală fibroplastică cu eozinofilie (endocardita Löffler, vasculita eozinofilă de sistem cu endocardită parietală) este o boală rară, caracterizată prin insuficiență cardiacă manifestă, leucocitoză eozinofilă în asociație cu leziuni cutanate și ale organelor interne. Evoluția bolii poate fi acută sau cronică.

Etiologia și patogenia. Cauza bolii este pusă pe seama infecției bacteriene sau virale. În patogenie se dă o mare importanță dereglărilor imune, dovadă servind celulele-LE depistate la bolnavi. Manifestările bolii sunt explicate prin acțiunea complexelor imune circulante.

Anatomia patologică. Modificările principale se decelează în endocardul parietal al ventriculelor cardiace, care se îngroașă considerabil *(endocardită constrictivă)* pe contul fibrozei, precedată de necroza endocardului. Fibrele elastice se distrug și se substituie prin cele colagene, pe suprafața endocardului apar mase trombotice *(tromboendocardită)*, care se supun organizării. Procesul fibroplastic se poate propaga pe mușchii papilari și corzile tendinoase, ceea ce duce la insuficiența valvulei mitrale sau tricuspide. În piele, miocard, ficat, rinichi, plămâni, encefal, mușchii scheletali pereții vaselor și țesutul perivascular se infiltrează cu celule, printre care predomină eozinofilele – *vasculite eozinofile* și *infiltrate eozinofile*. Sunt caracteristice tromboza vaselor și complicații tromboembolice sub formă de infarcte și hemoragii. Splina și ganglionii limfatici sunt măriți, hiperplazia țesutului limfoid se combină cu infiltrația lui eozinofilă.

Complicațiile. Se întâlnesc frecvent tromboze și embolii, infarcte pulmonare, hemoragii cerebrale.

Moartea survine prin insuficiență cardiacă acută sau cronică, sau prin complicații tromboembolice.

MIOCARDITA

Miocardita este o inflamație a miocardului – mușchiului cardiac. Apare, de obicei, secundar în infecțiile virale (poliomielită, rugeolă, mononucleoză, infecții respiratorii virale acute), rickettsioase (tifos exantematic), bacteriene (difterie, scarlatină, tuberculoză, sifilis, sepsis) și protozoice (tripanosomiază), precum și în bolile infecto-alergice (reumatism) *(miocardită secundară)*. Afecțiune de sine stătătoare este miocardita idiopatică.

MIOCARDITA IDIOPATICĂ

Miocardita idiopatică (miocardita Abramov-Fiedler, miocardită idiopatică malignă, infecto-alergică) se caracterizează printr-un proces inflamator selectiv din partea miocardului *(miocardită izolată)* şi evoluţie gravă progresivă, de cele mai multe ori cu sfârşit letal *(miocardită malignă)*. Evoluţia bolii e acută sau cronică recidivantă.

Etiologia şi patogenia. Actualmente este acceptată natura alergică a miocarditei idiopatice, fundamentată de A.I.Abrikosov şi Ia.L.Rapoport. Maladia este considerată ca o variantă excepţională a miocarditei infecto-alergice, deşi unii autori o identifică cu cardiomiopatia de stază (congestivă) (vezi *Cardiomiopatiile*). Dovadă a genezei infecto-alergice serveşte dezvoltarea ei frecventă după infecţia virală sau bacteriană, administrarea serurilor, vaccinurilor, luarea neregulată a medicamentelor. Progresarea bolii e legată, probabil, de autoimunizare.

Anatomia patologică. Pentru miocardita idiopatică este caracteristică afectarea difuză a miocardului din toate sectoarele cordului. El este mărit în dimensiuni, flasc, cu cavităţile dilatate şi, de regulă, cu depozite trombotice; miocardul pe secţiune e pestriţ, valvulele intacte. Se disting 4 tipuri morfologice (histologice) de miocardită idiopatică (Rapoport Ia.L., 1951): distrofic (distructiv); inflamator-infiltrativ; mixt; vascular.

Tipul distrofic (distructiv) se caracterizează prin predominarea distrofiei hidropice şi a lizei cardiomiocitelor, modificările reactive fiind lipsă *(mioliză areactivă)*. În sectoarele de distrugere a miocitelor are loc doar colapsul stromei reticulare.

Tipul inflamator-infiltrativ e reprezentat de edemul seros şi infiltraţia stromei miocardului cu diverse celule – neutrofile, limfocite, macrofagi, plasmocite. Printre ele se depistează de asemenea şi celule gigante polinucleate. Modificările distrofice ale cardiomiocitelor sunt manifestate moderat.

Tipul mixt reflectă combinarea modificărilor distructive şi inflamatoare-infiltrative.

Tipul vascular se caracterizează prin afectarea vaselor – vasculite; pe lângă aceasta se pun în evidenţă modificări distrofice şi inflamatoare – infiltrative ale miocardului.

Modificările, proprii fiecărui tip morfologic de miocardită idiopatică, induc dezvoltarea cardiosclerozei de focar sau (şi) difuză, adesea în combinare cu hipertrofia miocardului.

Diversitatea modificărilor morfologice ale miocardului (mioliza, inflamaţia interstiţială, scleroza, hipertrofia) determină polimorfismul manifestărilor clinice ale miocarditei idiopatice, variantele ei clinice (aritmică, pseudocoronariană, infarctoidă etc.).

Modificările altor organe (extracardiace) şi ţesuturi sunt condiţionate de insuficienţa cardiacă şi depozitele trombotice de pe endocardul parietal. Se manifestă prin hiperemie de stază şi modificări distrofice din partea elementelor parenchimatoase, tromboembolia vaselor, infarcte şi hemoragii în plămâni, encefal, rinichi, intestin, splină etc.

Complicaţiile. Cele mai des întâlnite şi mai grave sunt complicaţiile tromboembolice, care pot fi şi primele manifestări ale miocarditei.

Moartea survine prin insuficienţa cardiacă sau complicaţii tromboembolice.

VALVULOPATIILE

Valvulopatiile (vicia cordis) reprezintă devieri stabile în structura cordului, care îi dereglează funcţia.

Se disting valvulopatii dobândite (valvulopatii cardiace dobândite) şi congenitale.

VALVULOPATII CARDIACE DOBÂNDITE

Valvulopatiile cardiace dobândite se caracterizează prin afectarea aparatului valvular al inimii şi a vaselor magistrale şi apar în afecţiunile cordului după naştere: *reumatism, ateroscleroză, sifilis, endocardită bacteriană, bruceloză, precum şi în traumatism.* Valvulopatiile cardiace dobândite sunt boli cronice, mai rar, de exemplu în cadrul distrugerii cuspidelor valvulare ca urmare a endocarditei ulceroase, evoluează acut.

Mecanismul formării valvulopatiei cardiace dobândite, numită şi leziunea valvulară cardiacă, este strâns legat de evoluţia *endocarditei,* finalizată prin organizarea maselor trombotice, cicatrizarea, petrificarea şi deformarea valvulelor şi inelelor fibroase. La progresarea modificărilor sclerotice contribuie *tulburările hemodinamicii,* care iau naştere la constituirea leziunii valvulare.

Anatomia patologică. Deformarea sclerotică a aparatului valvular duce la i n s u f i c i e n ţ a v a l v u l e l o r, care nu sunt în stare să se închidă ermetic, sau la î n g u s t a r e a (s t e n o z ă) orificiilor atrio-ventriculare sau ale vaselor magistrale. Combinarea insuficienţei valvulelor cu stenoza tricuspidă generează o *valvulopatie cardiacă combinată.* E posibilă afectarea uneia *(valvulopatie izolată)* sau a mai multor valvule *(valvulopatie asociată)* ale inimii.

Cel mai des se dezvoltă *leziunea valvulei bicuspide* sau *leziunea mitrală,* care apare, de obicei, în reumatism şi foarte rar în ateroscleroză. Se distinge insuficienţa mitrală, stenoză mitrală şi combinarea lor (boala mitrală). Forme pure de insuficienţă se întâlnesc rar, forme pure de stenoză – ceva mai des. În majoritatea cazurilor se observă combinarea lor cu predominarea uneia sau altei variante de leziune, care, în cele din urmă, finalizează prin stenoza tricuspidă. Progresarea sclerozei, prin urmare şi a valvulopatiei cardiace, este condiţionată de cele mai multe ori de puseurile reumatice repetate (endocardită), de modificările hiperplastice ale valvulei, care iau naştere la traumatizarea continuă a valvulei modificate de către torentul circulator. Astfel în cuspidele valvulei mitrale apar vase, apoi ţesutul conjunctiv al valvelor se durifică, ele transformându-se în structuri cicatriciale, uneori calcificate, concrescute. Se observă scleroză şi petrificarea inelului fibros. Corzile tendinoase de asemenea se sclerozează, se îngroaşă şi se scurtează. La predominarea insuficienţei mitrale, ca urmare a fluxului sanguin retrograd (regurgitaţie) inima stângă în diastolă se umple excesiv cu sânge, se dezvoltă hipertrofia compensatoare a ventriculului stâng al inimii.

S t e n o z a m i t r a l ă se dezvoltă mai frecvent la nivelul inelului fibros, orificiul valvular are aspect de fantă îngustă, care aminteşte o butonieră, mai rar orificiul are aspectul unui "bot de peşte" (fig.140, p.272). Stenoza orificiului valvulei mitrale poate atinge un grad atât de înalt, încât abea de permite introducerea branşei unei

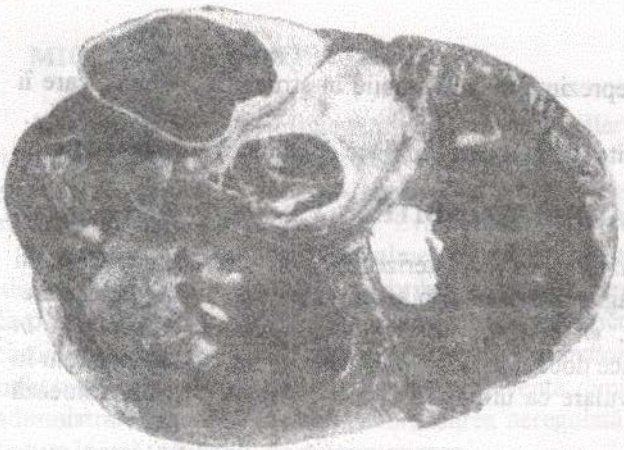


Fig. 140. Leziune mitrală. Stenoză mitrală pronunțată (vedere din partea atriului).

pense. La predominarea stenozei se îngreuiază torentul sanguin în mica circulație, atriul stâng se dilată, peretele lui se îngroașă, endocardul se sclerozează, devine albicios. Din cauza hipertensiunii din mica circulație pereții ventriculului drept se hipertrofiază considerabil (se îngroașă până la 1 – 2 cm), cavitatea ventriculului se dilată.

Leziunea valvulară aortică ca frecvență ocupă al doilea loc după leziunea mitrală și, de obicei, ia naștere pe bază de reumatism, mai rar – ateroscleroză, endocardită septică, bruceloză, sifilis. În reumatism scleroza valvelor semilunare și leziunea aortică se dezvoltă în legătură cu aceleași procese, care induc leziunile mitrale. Are loc concrețterea și îngroșarea valvelor, în valvele sclerozate se depun săruri de calciu (fig.141, p.273), ceea ce în unele cazuri duce la predominarea insuficienței valvulare, iar în altele la stenoza aortică. În ateroscleroză calcificarea și scleroza valvelor este însoțită de lipoidoză și liposcleroză, totodată modificările sunt mai pronunțate pe suprafața valvelor îndreptată spre sinusuri. În endocardita septică și în bruceloză se observă o distrucție severă (leziuni de uzură, orificii de perforație, anevrisme) ale valvelor și deformarea lor în legătură cu petrificarea pronunțată. Leziunea aortică sifilitică se combină, de obicei, cu mezaortita; în legătură cu dilatarea aortei în aceste cazuri predomină insuficiența aortică.

Inima în leziunea aortică este supusă unei hipertrofii funcționale considerabile, în special ventriculul stâng (vezi fig.141). În insuficiența aortică masa inimii poate atinge 700-900 g – se formează, așa-numitul " c o r d b o v i n" (*cor bovinum*). Endocardul ventriculului stâng e îngroșat, sclerozat. Ca rezultat al tulburării hemodinamicii mai jos de orificiul valvular uneori apare o formațiune, care amintește valvula semilunară ("valvulă suplimentară").

Leziunile dobândite ale *valvulei tricuspide* și *ale semilunelor pulmonare* apar rar pe fond de reumatism, sifilis, sepsis, ateroscleroză. E posibilă atât insuficiența valvulară, cât și stenoza tricuspidă.

Adesea de rând cu cele izolate, se observă valvulopatii cardiace asociate: mitralo-aortică, mitralo-tricuspidă, mitralo-aortico-tricuspidă. Multe din valvulopatiile asociate sunt și combinate.

Valvulopatia cardiacă dobândită poate fi compensată și decompensată.

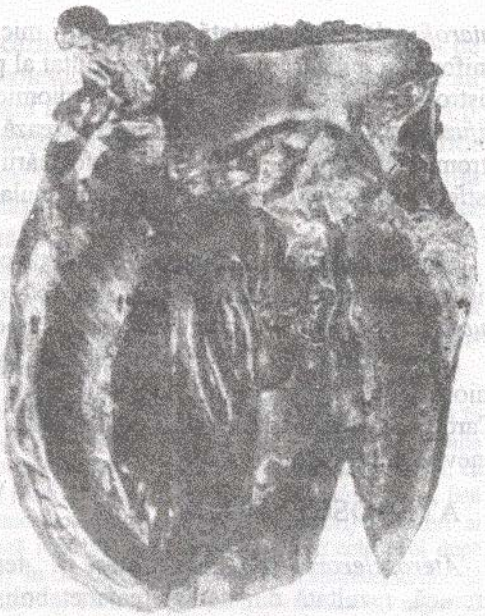


Fig. 141. Leziune valvulară aortică. Îngroşarea, scleroza şi concreşterea valvulelor; hipertrofia peretelui ventriculului stâng.

Valvulopatia cardiacă compensată evoluează fără tulburări circulatorii, adesea îndelungat şi latent. Compensarea se realizează pe contul sectoarelor inimii, suprasolicitate în legătură cu valvulopatia. Apare hipertrofia concentrică a miocardului. Însă hipertrofia are limitele sale şi la o anumită etapă de dezvoltare în miocard apar modificări distrofice, care duc la insuficienţă cardiacă. Hipertrofia concentrică este substituită prin cea excentrică din cauza instalării dilataţiei miogene a inimii.

Valvulopatia cardiacă decompensată se caracterizează prin tulburarea activităţii cardiace, care duce la insuficienţa cardiovasculară. Cauza decompensării poate fi acutizarea procesului reumatismal, infecţia accidentală, supraefortul fizic, traumatismul psihic. Inima devine flască, cavităţile ei se dilată, în auriculi se formează trombi. Se decelează distrofie proteică şi grasă a fibrelor musculare, în stromă apar focare mici de infiltraţie inflamatorie. În organe se instalează staza venoasă, apar cianoza, edeme, hidropizia cavităţilor seroase. Insuficienţa cardiovasculară deseori este cauza decesului bolnavilor, ce sufăr de valvulopatii cardiace. Mai rar moartea survine subit din cauza tromboemboliei, obturării orificiului mitral stenozat cu un tromb sferic, paraliziei cordului hipertrofiat, pneumoniei.

MALFORMAŢIILE CARDIACE CONGENITALE

Malformaţiile cardiace congenitale apar datorită dereglării morfogenezei inimii şi a vaselor ce pornesc de la ea (vezi *Boli de copii*).

CARDIOSCLEROZA

Cardioscleroza reprezintă o proliferare a ţesutului conjunctiv în muşchiul cardiac; de regulă este un proces secundar.

Anatomia patologică. Se disting cardioscleroza de focar şi difuză. În *cardioscleroza de focar* în miocard se formează nişte porţiuni albicioase trabeculare de diverse dimensiuni – c i c a t r i c e. Astfel de cicatrice se formează de obicei în caz de infarcte miocardice. Ele străbat uneori grosimea muşchiului cardiac şi reprezintă câmpuri vaste *(cardioscleroză macrofocală)*, pe locul cărora adesea se formează *anevrismul* (din grec. *aneuryno* – a lărgi) *cardiac cronic*. La periferia acestor cicatrice miocardul e îngroşat *(hipertrofie regenerativă)*. Deosebit de frecvent se dezvoltă *cardioscleroza*

microfocală, reprezentată de focare mici şi bandelete perivasculare, diseminate uniform în miocard. Ea apare ca rezultat al proliferării ţesutului conjunctiv în zonele de distrofie, atrofie şi necroză a unor cardiomiocite în legătură cu hipoxia. *Cardioscleroza difuză*, sau *miofibroza*, se caracterizează prin îngroşarea difuză macrofibrilară a stromei miocardului pe contul neoformării ţesutului conjunctiv. Ţesutul conjunctiv în astfel de cazuri circumscrie fibrele musculare în curs de atrofiere, aparent închistându-le.

Morfogeneza. Se disting 3 varietăţi de cardioscleroză: postinfarct, substituitivă (sau vicariantă) şi miocarditică. *Cardioscleroza postinfarct* de obicei e macrofocală, *substituitivă* – microfocală, *miocarditică* – difuză (miofibroză).

Importanţa clinică. Cardioscleroza generează dereglarea funcţiei contractile a miocardului, manifestată prin insuficienţa cardiacă şi dereglări de ritm ale cordului. Cardioscleroza macrofocală postinfarct serveşte drept bază pentru dezvoltarea anevrismului cardiac cronic.

ATEROSCLEROZA

Ateroscleroza (din grec. *athere* – terci şi *sklerosis* – durificare) este o boală cronică, rezultată din dereglarea metabolismului lipidic şi proteic, caracterizată prin afectarea arterelor de tip elastic şi elastico-muscular sub formă de depuneri focale în intimă a lipidelor şi proteinelor şi de proliferare reactivă a ţesutului conjunctiv.

Ateroscleroza este larg răspândită printre populaţia ţărilor economic dezvoltate ale Europei şi Americii de Nord. Sunt afectaţi de obicei oamenii trecuţi de 40 de ani. Manifestările şi complicaţiile aterosclerozei sunt cauza decesului şi invalidităţii în majoritatea ţărilor lumii.

E necesar de a deosebi ateroscleroza de arterioscleroză, prin care se desemnează scleroza arterelor indiferent de cauza şi mecanismul dezvoltării ei. Ateroscleroza este doar o varietate a arteriosclerozei, ce reflectă tulburările metabolismului lipidic şi proteic (arterioscleroză metabolică). O atare interpretare a termenului de "aterosclerozã" a fost introdusă în a.1904 de către Marchand şi fundamentată prin investigaţii experimentale de N.N.Anicikov, de aceea ateroscleroza mai este numită boala Marchand-Anicikov.

În funcţie de particularităţile etiologice, patogenice şi morfologice se disting următoarele tipuri de *arterioscleroză:* 1) ateroscleroza (arterioscleroză metabolică); 2) arterioscleroza sau hialinoza (de exemplu, în boala hipertensivă); 3) arteriolosclerozã inflamatorie (de exemplu, în sifilis, tuberculoză); 4) arterioscleroză alergică (de exemplu, în periarterita nodoasă); 5) arterioscleroza toxică (de exemplu, adrenalinică); 6) calcinoza primară a tunicii medii a arterelor (mediacalcinoza Mönckeberg); 7) arterioscleroza de vârstă (senilă).

Etiologia. Dezvoltarea aterosclerozei este asigurată de următorii factori: 1) metabolici (exo- şi endogeni); 2) hormonali; 3) hemodinamici; 4) nervoşi; 5) vasculari; 6) ereditari şi etnici.

Dintre *factorii metabolici* prezintă importanţă tulburările metabolismului lipidic şi proteic, în primul rând a colesterolului şi a lipoproteidelor.

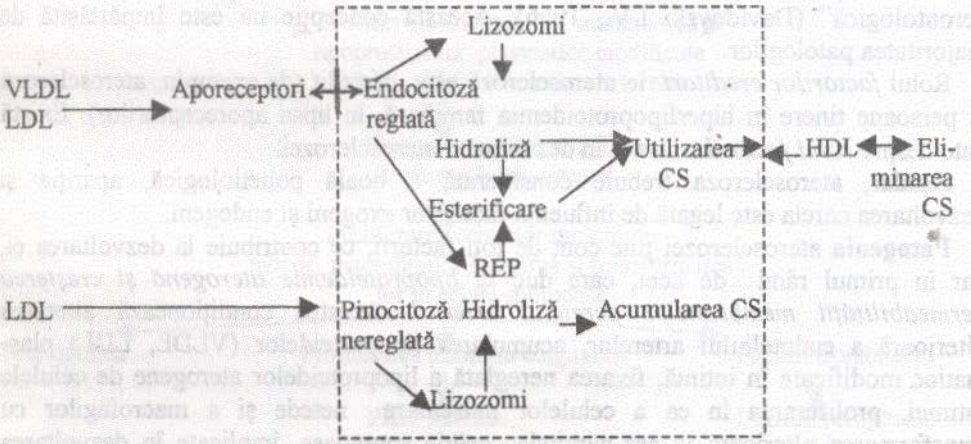
Hipercolesterolemia era considerată unicul şi cel mai important factor în etiologia aterosclerozei, fapt confirmat prin investigaţii experimentale. Alimentarea animalelor cu colesterol duce la colesterolemie, depunerea colesterolului şi a esterilor lui în pereţii

aortei şi arterelor, la dezvoltarea modificărilor aterosclerotice. La bolnavii de ateroscleroză de asemenea se observă hipercolesterolemie, obezitate. Aceste date au impus ideea că în dezvoltarea aterosclerozei are importanţă doar f a c t o r u l a l i m e n t a r (teoria alimentară infiltrativă a aterosclerozei a lui N.N.Anicikov). Ulterior însă s-a dovedit, că surplusul de colesterol exogen la om în multe cazuri nu duce la dezvoltarea aterosclerozei, nu există o corelaţie dintre hipercolesterolemie şi gradul modificărilor morfologice, proprii aterosclerozei.

Actualmente, în dezvoltarea aterosclerozei se dă importanţă nu atât hiper-colesterolemiei ca atare, pe cât dereglării metabolismului lipoproteidelor, care duce la predominarea lipoproteidelor plasmatice cu densitate foarte joasă (VLDL) şi cu densitate joasă (LDL) asupra lipoproteidelor cu densitate înaltă (HDL).

Lipoproteidele cu densitate foarte joasă şi joasă se deosebesc de lipoproteidele cu densitate înaltă în primul rând prin faptul că la primele componentul lipidic e reprezentat de c o l e s t e r o l, iar la celelalte – de f o s f o l i p i d e; componentul proteic în ambele cazuri este apoproteina. De aici rezultă, că *metabolismul colesterolului în celulă e legat în primul rând de metabolismul lipoproteidelor din ea*, faţă de care celula are aporeceptori specifici. În cazul metabolismului reglat (de receptori) furnizori ai colesterolului în celulă sunt VLDL şi LDL (endocitoză reglată), totodată surplusul de colesterol după utilizarea acestuia de către celulă este eliminat de HDL. În caz de pierdere ereditară a aporeceptorilor de către celulă sau a distrugerii lor când predomină VLDL şi LDL asupra HDL metabolismul reglat al colesterolului din celulă este înlocuit prin cel nereglat (pinocitoză nereglată), ceea ce duce la acumularea colesterolului în celulă (schema XVII). Tocmai din această cauză VLDL şi LDL se numesc *"aterogene"*.

Schema XVII. **Metabolismul colesterolului în celulă**



CS – colesterol
VLDL – lipoproteide cu densitate foarte joasă
LDL – lipoproteide cu densitate joasă
HDL – lipoproteide cu densitate înaltă
REP – reţeaua endoplasmatică

La baza tulburărilor metabolice din ateroscleroză stă dislipoproteidemia cu predominarea VLDL şi LDL, ceea ce duce la *metabolismul celular nereglat al colesterolului* (teoria receptorilor a lui Goldstein şi Braun), apariţia aşa-numitelor celule spumoase în intima arterelor, pe seama cărora este pusă formarea *plăcilor aterosclerotice*.

Importanţa *factorilor hormonali* în dezvoltarea aterosclerozei este incontestabilă. Astfel, diabetul zaharat şi hipotiroidia contribuie la dezvoltarea aterosclerozei, iar hipertiroidia şi estrogenii o împiedică. Există o legătură directă dintre ateroscleroză şi obezitate. Este indiscutabil şi rolul factorului hemodinamic (hipertensiunii arteriale, spoririii permeabilităţii vasculare) în aterogeneză. Independent de caracterul hipertensiunii în ea se observă amplificarea procesului aterosclerotic. În cadrul hipertoniei ateroscleroza se dezvoltă chiar şi în vene (în venele pulmonare – în hipertensiunea micii circulaţii, în vena portă – în hipertensiunea portală).

Un rol excepţional în patogenia aterosclerozei se atribuie factorului nervos – *stărilor de stres şi de conflict,* de care e legată spuraîncordarea psihoemoţională şi care duce la tulburarea reglării endocrine a metabolismului proteolipidic şi la dereglări vasomotoare (teoria neuro-metabolică a aterosclerozei a lui A.L.Miasnikov). De aceea ateroscleroza este privită ca o boală a sapientizării.

Factorul vascular, adică starea peretelui vascular, determină într-o mare măsură dezvoltarea aterosclerozei. Au importanţă bolile (infecţiile, intoxicaţiile, hipertensiunea arterială), care duc la afectarea peretelui arterelor (arterita, imbibaţia plasmatică, tromboza, scleroza), "facilitând" apariţia modificărilor aterosclerotice. Importanţă selectivă au în acest caz trombii parietali şi intramurali, pe care "se construieşte" placa aterosclerotică (teoria trombogenă a lui Rokitansky-Duguid). Unii cercetători atribuie importanţă primordială în dezvoltarea aterosclerozei modificărilor de vârstă ale peretelui arterial, considerând ateroscleroza "o problemă de vârstă", "o problemă gerontologică" (Davîdovski I.V., 1966). Această concepţie nu este împărtăşită de majoritatea patologilor.

Rolul *factorilor ereditari* în ateroscleroză este dovedit (de exemplu, ateroscleroza la persoane tinere în hiperlipoproteidemia familiară, în lipsa aporeceptorilor). Există date despre *rolul factorilor etnici* în dezvoltarea aterosclerozei.

Aşadar, ateroscleroza trebuie considerată o boală polietiologică, apariţia şi dezvoltarea căreia este legată de influenţa factorilor exogeni şi endogeni.

Patogenia aterosclerozei ţine cont de toţi factorii, ce contribuie la dezvoltarea ei, dar în primul rând de acei, care duc la *lipoproteidemie aterogenă şi creşterea permeabilităţii membranelor peretelui arterial.* Acestea condiţionează alterarea ulterioară a endoteliului arterelor, acumularea lipoproteidelor (VLDL, LDL) plasmatice modificate în intimă, fixarea nereglată a lipoproteidelor aterogene de celulele intimei, proliferarea în ea a celulelor musculare netede şi a macrofagilor cu transformarea ulterioară în aşa-numitele celule spumoase, implicate în dezvoltarea tuturor modificărilor aterosclerotice (schema XVIII, p.277).

Anatomia patologică şi morfogeneza. Esenţa procesului este bine redată de însuşi termen: în intima arterelor apare un detritus (*athere*) proteolipidic de consistenţă păstoasă şi are loc proliferarea focală a ţesutului conjunctiv (*sclerosis*), ceea ce duce la formarea plăcii aterosclerotice, ce stenozează lumenul vasului. De obicei se afectează, după cum s-a menţionat deja, arterele de tip elastic şi elastico-muscular, adică arterele de calibru mare şi mediu; mult mai rar în proces sunt antrenate arterele mici de tip muscular.

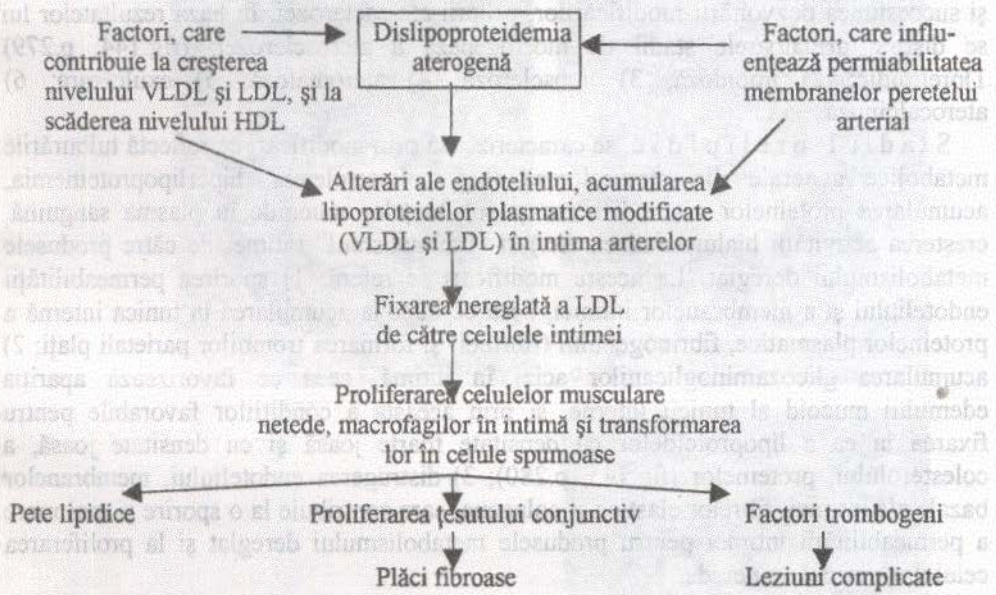
Procesul aterosclerotic parcurge anumite stadii (faze), care au particularităţile lor macroscopice şi microscopice (morfogeneza aterosclerozei).

La examen macroscopic se disting următoarele tipuri de modificări aterosclerotice, care reflectă dinamica procesului (fig.142, 143 planşe color): 1) pete şi bandelete lipidice; 2) plăci fibroase; 3) leziuni complicate, reprezentate de plăci fibroase cu exulceraţii, hemoragii şi depozite de mase trombotice; 4) calcinoză sau aterocalcinoză.

Petele sau bandeletele lipidice sunt porţiuni de culoare galbenă sau galbenă-surie (pete), care uneori fuzionează şi formează bandelete, dar nu proemină pe suprafaţa intimei. Conţin lipide, depistate în colorația totală a vasului cu coloranţi pentru lipide, de exemplu cu sudan. Petele şi bandeletele apar, în primul rând, în aortă pe peretele posterior şi la nivelul ramificărilor ei, apoi – în arterele mari.

La 50% de copii sub 1 an se pot depista în aortă pete lipidice. În perioada adolescenţei lipidoza se amplifică, petele lipidice apar nu numai în aortă, dar şi în arterele coronare ale inimii. Cu vârsta modificările caracteristice lipidozei fiziologice precoce în majoritatea covârşitoare a cazurilor dispar şi nu servesc drept sursă de dezvoltare a modificărilor aterosclerotice ulterioare.

Schema XVIII. **Patogenia aterosclerozei**


Factori, care contribuie la creşterea nivelului VLDL şi LDL, şi la scăderea nivelului HDL
Dislipoproteidemia aterogenă
Factori, care influenţează permiabilitatea membranelor peretelui arterial
Alterări ale endoteliului, acumularea lipoproteidelor plasmatice modificate (VLDL şi LDL) în intima arterelor
Fixarea nereglată a LDL de către celulele intimei
Proliferarea celulelor musculare netede, macrofagilor în intimă şi transformarea lor în celule spumoase
Pete lipidice
Proliferarea ţesutului conjunctiv
Factori trombogeni
Plăci fibroase
Leziuni complicate

Plăcile fibroase prezintă formaţiuni dense, ovale sau rotunde, albe sau albe-gălbui, care conţin lipide şi proemină pe suprafaţa intimei. Deseori ele se contopesc, imprimând suprafeţei interioare a vasului un aspect mamelonat şi stenozând considerabil lumenul lui (*ateroscleroză stenozantă*). Plăcile fibroase se observă mai ales în aorta abdominală, în ramurile pornite din aortă, în arterele inimii, encefalului, rinichilor, extremităţilor inferioare, arterele carotide etc. Se afectează de regulă sectoarele supuse influenţei hemodinamice (mecanice) (în regiunea ramificării şi a flexurilor arterelor, pe acea parte a peretelui, care are o căptuşeală mai dură).

Leziuni complicate apar în cazurile, când în grosimea plăcii predomină descompunerea complexelor proteolipidice şi se formează detritusul, care aminteşte conţinutul unui chist de retenţie a glandei sebacee, adică *ateromul*. De aceea astfel de

modificări se numesc *ateromatoase*. Progresarea modificărilor ateromatoase duce la distrugerea **învelişului plăcii**, exulcerarea lui (ulcer ateromatos), **hemoragii în grosimea plăcii** (hematom intramural) şi **formarea depozitelor trombotice** pe locul exulcerării plăcii. Leziunile complicate generează: tromboza acută a arterelor şi dezvoltarea infarctului, embolia cu mase trombotice şi ateromatoase, formarea anevrismului vasului la nivelul exulcerării lui, hemoragie arterială prin erodarea peretelui vascular de către ulcerul ateromatos.

Calcinoza sau *aterocalcinoza* este faza finală a aterosclerozei, caracterizată prin depunerea sărurilor de calciu în plăcile fibroase, adică prin *calcificarea* lor. Plăcile capătă o consistenţă pietroasă (petrificarea plăcilor), peretele vascular la nivelul petrificării deformându-se considerabil.

Diversele tipuri de modificări aterosclerotice adesea se combină între ele: în unul şi acelaşi vas, de exemplu în aortă, se pot releva simultan pete şi bandelete lipidice, plăci fibroase, ulcere ateromatoase cu trombi şi sectoare de aterocalcinoză (vezi fig. 142,143), cea ce arată la evoluţia ondulantă a aterosclerozei.

Examenul microscopic permite de a concretiza şi completa caracterul şi succesiunea dezvoltării modificărilor, proprii aterosclerozei. În baza rezultatelor lui se disting următoarele stadii de morfogeneză a aterosclerozei: (fig.144, p.279) 1)prelipidic; 2) lipoidoză, 3) liposcleroză; 4) ateromatoză; 5) exulcerare; 6) aterocalcinoză.

Stadiul prelipidic se caracterizează prin modificări ce reflectă tulburările metabolice generale din ateroscleroză (hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, acumularea proteinelor macrodisperse şi substanţelor mucoide în plasma sanguină, creşterea activităţii hialuronidazei, etc.) şi "traumatismul" intimei de către produsele metabolismului dereglat. La aceste modificări se referă: 1) sporirea permeabilităţii endoteliului şi a membranelor intimei, ceea ce duce la acumularea în tunica internă a proteinelor plasmatice, fibrinogenului (fibrinei) şi formarea trombilor parietali plaţi; 2) acumularea glicozaminoglicanilor acizi în intimă, ceea ce favorizează apariţia edemului mucoid al tunicii interne, şi prin aceasta a condiţiilor favorabile pentru fixarea în ea a lipoproteidelor cu densitate foarte joasă şi cu densitate joasă, a colesterolului, proteinelor (fig.145, p.280); 3) distrugerea endoteliului, membranelor bazale ale intimei, fibrelor elastice şi colagene, care contribuie la o sporire şi mai mare a permeabilităţii intimei pentru produsele metabolismului dereglat şi la proliferarea celulelor musculare netede.

Durata stadiului prelipidic este determinată de posibilităţile fermenţilor lipolitici şi proteolitici (fibrinolitici) ai intimei de a o "curăţi" de "impurificare" cu produse ale metabolismului dereglat. Activitatea acestor fermenţi în stadiul prelipidic de regulă e sporită, epuizarea lor indică începutul stadiului de lipoidoză.

În stadiul de lipoidoză se observă infiltraţia de focar a intimei, îndeosebi a sectoarelor ei superficiale, cu lipide (colesterol), lipoproteide, proteine (fig.146, p.280), ceea ce duce la formarea petelor şi bandeletelor lipidice. Lipidele infiltrează difuz intima şi se acumulează în celulele musculare netede şi macrofagi, care au fost numite celule **spumoase** sau **xantomatoase** (din grec. *xanthos* – galben). În endoteliu mai apar incluziuni lipidice, ceea ce mărturiseşte despre infiltrarea intimei cu lipidele plasmei sanguine. Se remarcă tumefierea şi distrucţia membranelor elastice.

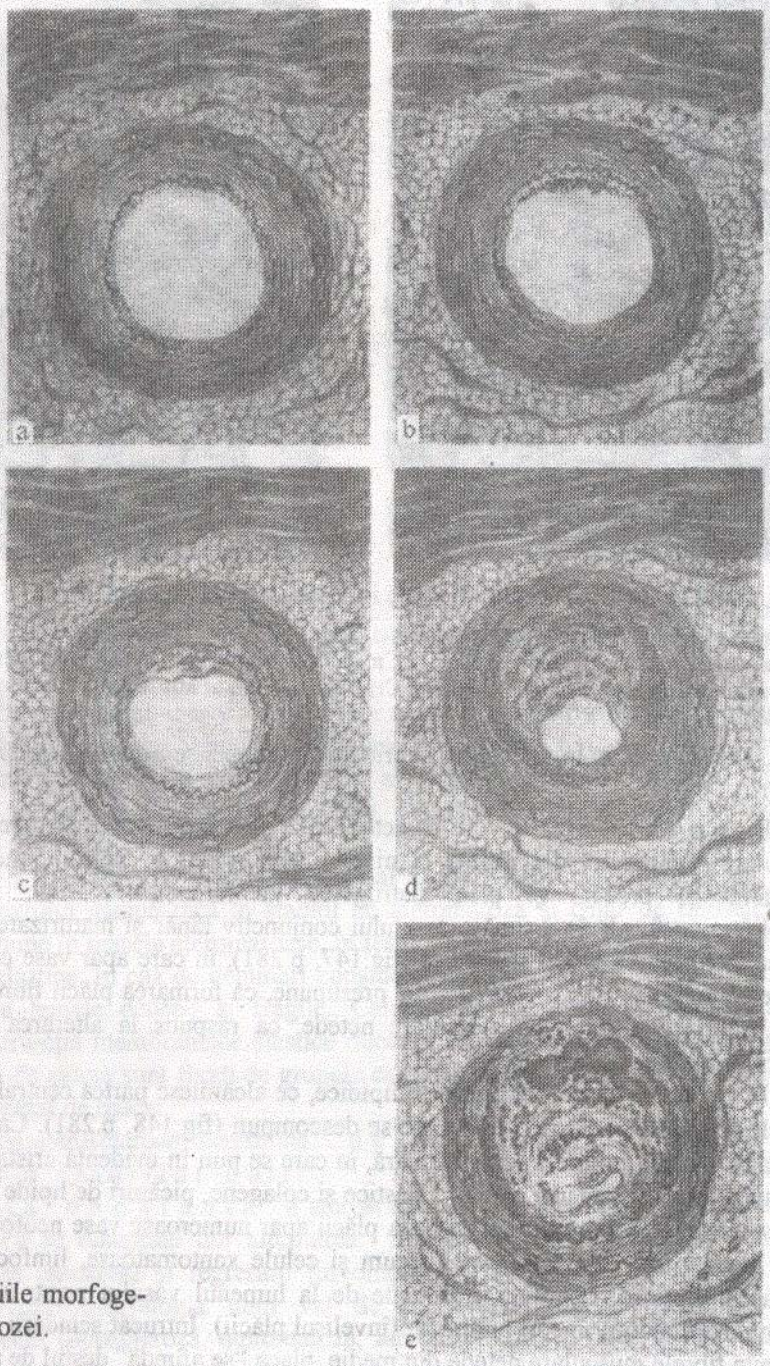


Fig. 144. Stadiile morfogenezei aterosclerozei.

a – arteră normală; b – lipoidoză; c – liposcleroză; d – ateromatoză; e – aterocalcinoză, stenoza lumenului arterei.

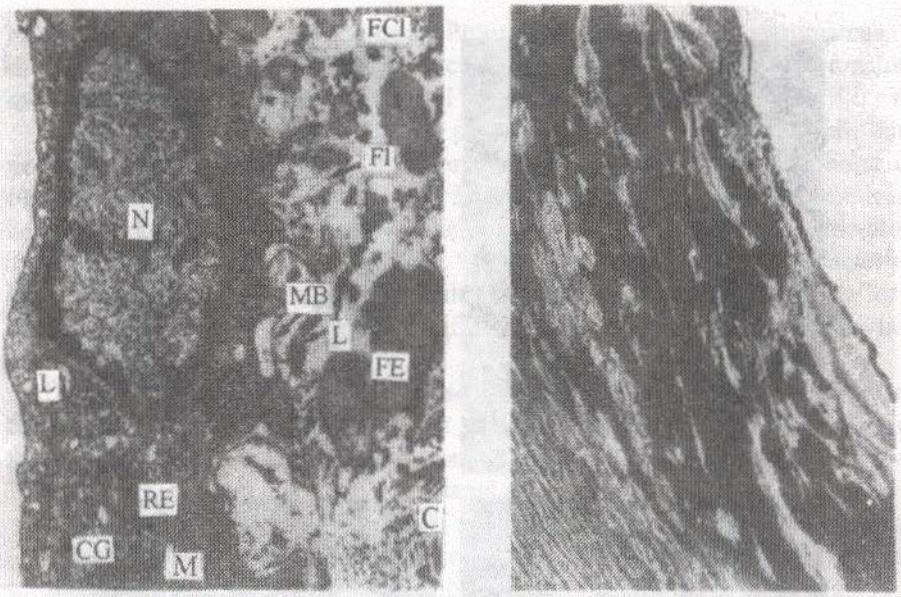


Fig. 145. Modificările prelipidice ale intimei aortei în ateroscleroză.

În celula endotelială e mărită zona complexului Golgi (CG), e mai pronunţat reticulul endoplasmatic (RE), în care apare un material dens – lipidele (L); membrana bazală (MB) are un caracter mai lax; dincolo de membrana bazală printre fibrele colagene (FCl) şi elastice (FE) se află depozite fibrilare (Fl) de proteine şi lipide (L). N – nucleu. X 23000 (după Geer).

Fig. 146. Lipidoză. În sectoarele interioare ale intimei se acumulează lipide (colorate în negru).

L i p o s c l e r o z a se caracterizează prin proliferarea elementelor tinere ale ţesutului conjunctiv din intimă la nivelul depunerilor şi descompunerii lipidelor şi proteinelor, precum şi prin distrugerea membranelor elastice şi argentafine. Proliferarea focală în intimă a ţesutului conjunctiv tânăr şi maturizarea lui ulterioară duce la formarea *plăcii sclerotice* (fig.147, p.281), în care apar vase cu pereţi subţiri, care comunică cu *vasa vasorum*. Se presupune, că formarea plăcii fibroase este legată de proliferarea celulelor musculare netede, ca răspuns la alterarea endoteliului şi fibrelor elastice ale arterelor.

În a t e r o m a t o z ă masele lipidice, ce alcătuiesc partea centrală a plăcii, şi fibrele colagene şi elastice adiacente se descompun (fig.148, p.281). Ca urmare se formează o masă amorfă microgranulară, în care se pun în evidenţă cristale de colesterol şi acizi graşi, fragmente de fibre elastice şi colagene, picături de lipide neutre (*detritus ateromatos*). Pe marginile şi la baza plăcii apar numeroase vase neoformate, cu punct de plecare din *vasa vasorum*, precum şi celule xantomatoase, limfocite, plasmocite. Masele ateromatoase sunt delimitate de la lumenul vasului printr-un strat de ţesut conjunctiv matur, uneori hialinizat (învelişul plăcii). Întrucât scindării ateromatoase se supun fibrele musculare netede din medie, placa "se afundă" destul de adânc, ajungând în unele cazuri până la adventiţie. *Ateromatoza este începutul leziunilor complicate.* În caz de progresare a ateromatozei în legătură cu distrugerea vaselor neoformate au loc hemoragii în grosimea plăcii (hematom intramural), cu ruperea învelişului

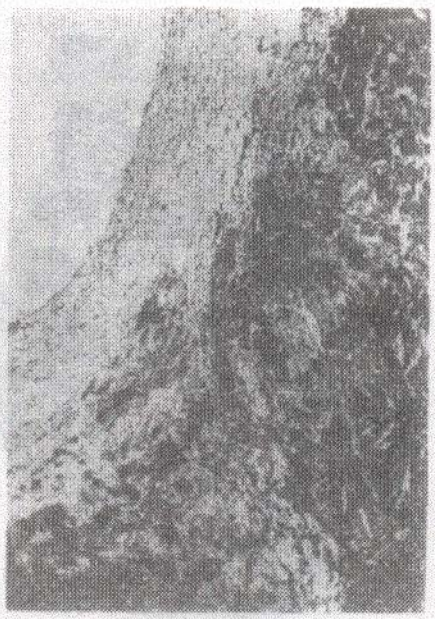


Fig. 147. Liposcleroză. Lumenul arterei coronare a inimii e stenozat de placa fibroasă.
Fig. 148. Ateromatoză. În grosimea plăcii se conţin detritus ateromatos, cristale de colesterol.

învelişului ei. Începe stadiul de exulcerare, caracterizat prin formarea ulcerului ateromatos. Marginile acestuia sunt anfractuoase, neregulate, fundul fiind format de stratul muscular, iar uneori de stratul exterior al peretelui vascular. Defectul intimei foarte des se acoperă cu depozite trombotice, totodată trombul poate fi nu numai parietal, dar şi obliterant.

Aterocalcinoza este stadiul final al morfogenezei aterosclerozei, deşi depunerea calcarului începe încă în stadiul de ateromatoză şi chiar de liposcleroză. Calcarul se depune în masele ateromatoase, în ţesutul fibros, în substanţa fundamentală dintre fibrele elastice. În caz de depuneri considerabile de calcar în învelişul plăcii se formează nişte lamele dense şi fragile. Calcificarea plăcilor este favorizată de elastoliză. Distru-cţia membranelor elastice duce la acumularea acidului asparagic şi glutamic. Ionii de calciu sunt fixaţi de grupele carboxilice ale acestor acizi şi se depun sub formă de fosfat de calciu.

Morfogeneza aterosclerozei determină delimitarea perioadelor clinice şi a stadiilor bolii.

Evoluţia ondulantă a aterosclerozei a căpătat şi ea o argumentare morfologică. Ea se compune din alternarea fazelor de progresare (faza activă), stabilizare (faza neactivă) şi regresare (involuţie). *Progresarea* aterosclerozei se caracterizează prin morfologia unui val de lipoidoză, care se suprapune pe modificările vechi (liposcleroză, ateromatoză, aterocalcinoză) şi duce la dezvoltarea leziunilor complicate (ateromatoză, hemoragie în grosimea plăcii, tromboză). Ischemia acută a organelor şi ţesuturilor induc infarctul, gangrena, hemoragiile. *Regresarea* aterosclerozei se soldează cu resorbţia macrofagică şi levigarea lipidelor din plăci, sporirea proliferării ţesutului conjunctiv. Se amplifică ischemia cronică a organelor şi

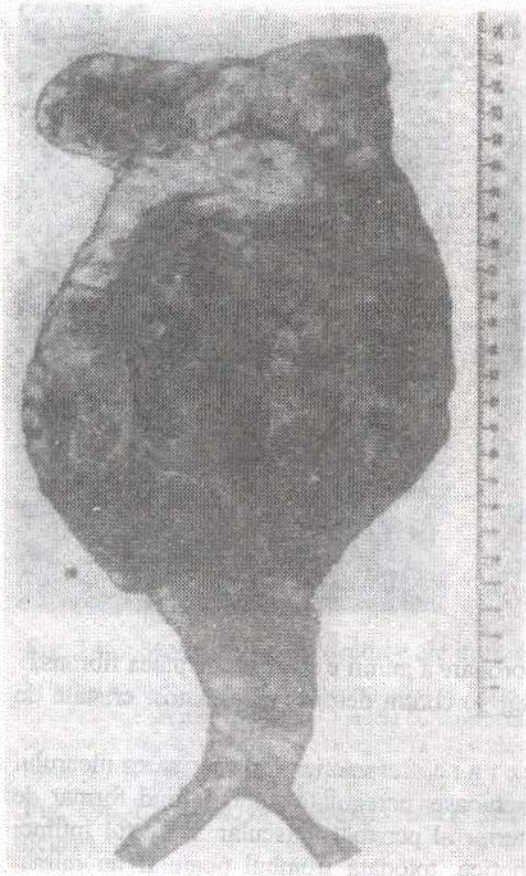


Fig. 149. Anevrism aterosclerotic al aortei abdominale umplut cu trombi.

țesuturilor, ceea ce duce la distrofia și atrofia elementelor parenchimatoase, progresarea sclerozei interstițiului.

FORMELE CLINICO-MORFOLOGICE

În funcție de localizarea preponderentă a aterosclerozei într-un bazin vascular sau altul, de complicațiile și sechelele induse de ea, se disting următoarele forme clinico-morfologice ale maladiei: 1) ateroscleroza aortei; 2) ateroscleroza arterelor coronare ale inimii (forma cardiacă, cardiopatia ischemică); 3) ateroscleroza arterelor cerebrale (forma cerebrală, boala cerebro-vasculară); 4) ateroscleroza arterelor renale (forma renală); 5) ateroscleroza arterelor intestinale (forma intestinală); 6) ateroscleroza arterelor extremităților inferioare.

În fiecare din formele nominalizate se pot observa modificări duble. Stenozarea aterosclerotică lentă a arterei de nutriție și insuficiența cronică a circulației sanguine duc la *modificări ischemice* – distrofia și atrofia parenchimului, scleroza difuză sau microfocală a stromei. În caz de ocluzie acută a arterei de nutriție și insuficiență acută a irigației cu sânge apar modificări de alt gen. Aceste modificări, care apar catastrofal, au *caracter necrotic* și se manifestă prin infarcte, gangrenă, hemoragii, înregistrându-se de obicei în ateroscleroza progresivă.

1. *Ateroscleroza aortei* este forma de ateroscleroză cea mai întâlnită, fiind mai pronunțată în porțiunea abdominală. Se caracterizează prin ateromatoză, exulcerații, aterocalcinoză, din care cauză ateroscleroza aortei adesea se complică prin tromboză, tromboembolie și embolie cu mase ateromatoase cu dezvoltarea infarctelor (de exemplu, a rinichilor) și gangrenei (de exemplu, a intestinului, membrului inferior). Adesea pe baza aterosclerozei se dezvoltă *anevrismul aortic* (fig.149), adică bombarea peretelui pe locul leziunii lui, mai frecvent a exulcerației. Anevrismul poate avea formă diversă, în legătură cu ce se disting *anevrisme cilindrice, sacciforme, herniforme*. Peretele anevrismului în unele cazuri este format de aortă *(anevrism adevărat)*, în altele de țesuturile adiacente ei și hematom *(anevrism fals)*. Dacă sângele cauzează clivajul mediei de la intimă sau adventiție, ceea ce duce la formarea unui canal tapetat cu endoteliu, atunci avem un *anevrism disecant*. Formarea anevrismului este un proces periculos prin eventualitatea rupturii lui și a hemoragiei. Anevrismul aortic de lungă

Fig. 150. Nefroscleroză aterosclerotică.

durată duce la atrofia țesuturilor adiacente (de exemplu, a sternului, corpurilor vertebrelor).

Ateroscleroza arcului aortei poate sta la baza sindromului arcului aortei, iar ateroscleroza bifurcației aortei cu tromboza ei poate duce la dezvoltarea sindromului Leriche cu simptomatologie caracteristică.

2. *Ateroscleroza arterelor coronare ale inimii* stă la baza bolii ischemice (vezi *Cardiopatia ischemică*).

3. *Ateroscleroza arterelor cerebrale* generează afecțiunile cerebro-vasculare (vezi *Afecțiunile cerebro-vasculare*). Ischemia de lungă durată a encefalului pe baza aterosclerozei stenozante a arterelor cerebrale duce la distrofia și atrofia cortexului cerebral, dezvoltarea demenței aterosclerotice.

4. *În ateroscleroza arterelor renale* stenoza lumenului de către placă se observă, de obicei, la nivelul ramificării trunchiului principal al arterei renale de la aortă sau a diviziunii lui în ramuri de ordinul întâi și doi. Mai frecvent procesul e unilateral, mai rar – bilateral. În rinichi se dezvoltă ori sectoare cuneiforme de atrofie a parenchimului cu colapsul stromei și substituirea acestor sectoare prin țesut conjunctiv, sau infarcte cu organizarea lor ulterioară și formarea cicatricelor retractile. Apare *rinichiul ratatinat aterosclerotic macronodular (nefroscleroza aterosclerotică)* (fig.150), funcția căruia suferă puțin, deoarece partea predominantă a parenchimului rămâne intactă. Ca rezultat al ischemiei țesutului renal în ateroscleroză stenozantă a arterelor renale în unele cazuri se dezvoltă *hipertensiunea simptomatică (renală)*.

5. *Ateroscleroza arterelor intestinale*, complicată prin tromboză, duce la gangrena intestinului.

6. În *ateroscleroza arterelor extremităților* mai frecvent se afectează arterele femurale. Procesul un timp îndelungat evoluează asimptomatic grație dezvoltării circulației colaterale. Însă în caz de insuficiență progresivă a colateralelor se dezvoltă modificări atrofice din partea mușchilor, are loc răcirea extremității, apar dureri caracteristice în timpul mersului – *claudicație intermitentă*. Dacă ateroscleroza se complică prin tromboză, se dezvoltă gangrena extremității – *gangrena aterosclerotică*.

BOALA HIPERTENSIVĂ

Boala hipertensivă (sinonime: hipertensiune primară sau esențială, boala tensiunii arteriale înalte) reprezintă o afecțiune cronică, al cărei semn clinic principal este creșterea de lungă durată și stabilă a tensiunii arteriale (hipertensiunea). Este descrisă ca o boală de sine stătătoare de natură neurogenă, ca "boală a emoțiilor nereacționate" de către clinicianul rus G.F.Lang.

Boala hipertensivă, ca şi ateroscleroza, este boala urbanizării şi sapientizării; e larg răspândită în ţările economic dezvoltate unde oamenii suportă o încordare progresivă a sferei psihoemoţionale. Sunt afectaţi mai des bărbaţii trecuţi de 40 de ani.

Separarea bolii hipertensive a permis de a o delimita de hipertensiunile simptomatice, sau *stările hipertonice*, care apar în mod secundar în cadrul multor boli ale sistemului nervos şi endocrin, în patologia rinichilor şi a vaselor.

Dezvoltarea hipertensiunii simptomatice este facilitată de:

1) afecţiunile SNC: encefalită, poliomielită la nivelul trunchiului cerebral, tumorile şi traumatismele cerebrale (hipertensiunea postcomoţională);

2) afecţiunile sistemului endocrin: tumorile glandelor suprarenale (feocromocitomul, aldosteromul, corticosteromul), paraganglionilor (paragangliomul) şi hipofizei (adenomul bazofil); hipertensiunea endocrino-sexuală (climacteriul la femei şi bărbaţi);

3) afecţiunile renală şi ale căilor urinare (hipertensiunea renală sau nefrogenă): glomerulonefritele, pielonefrita, hidronefroza, nefropatia diabetică şi hepatică, amiloidoza renală, anomaliile de dezvoltare, polichistoza renală;

4) afecţiunile vaselor: ateroscleroza arcului aortei şi coarctaţia aortei la diferite niveluri, stenoza arterelor de calibru mare (subclaviculară, carotidă), vasculita de sistem; stenoza şi anomaliile arterelor renale (hipertensiunea renovasculară).

Etiologia. În dezvoltarea bolii hipertensive, în afară de supraîncordarea psihoemoţională, care duce la tulburările activităţii nervoase superioare de tipul nevrozei şi la dereglarea tonusului vascular [Lang G.F., 1922; Miasnikov A.L., 1954], are o mare importanţă factorul ereditar şi abundenţa sării de bucătărie în alimentaţie.

Patogenia. În mecanismul dezvoltării bolii hipertensive sunt implicaţi o serie de factori: 1) nervos; 2) reflex; 3) hormonal; 4) renal; 5) ereditar. Se consideră, că supraîncordarea psihoemoţională (factorul nervos) duce la epuizarea centrului vasomotor cu antrenarea în mecanismul patogenic a factorilor reflecşi şi umorali. Printre factorii reflecşi trebuie luată în consideraţie includerea eventuală a influenţelor depresorii ale sinusului carotidian şi a arcului aortei, precum şi activarea sistemului nervos simpatic. Printre factorii hormonali au importanţă amplificarea influenţelor presorii ale regiunii diencefalo-hipofizare (hiperplazia celulelor hipofizei posterioare şi anterioare), secreţia excesivă a catecolaminelor (hiperplazia substanţei medulare a suprarenalelor) şi activarea sistemului renin-angiotensină ca rezultat al ischemiei progresive a rinichilor (hiperplazia şi hipergranularitatea celulelor aparatului juxtamedular, atrofia celulelor interstiţiale ale substanţei medulare a rinichilor).

În patogenia bolii hipertensive o importanţă deosebită i se atribuie *factorului renal*, deoarece excreţia sodiului şi a apei de către rinichi, secreţia reninei, chininelor şi a prostaglandinelor este unul din mecanismele principale de reglare a tensiunii arteriale.

În aparatul circulator rinichiul îndeplineşte rolul unui regulator specific, ce determină mărimea presiunii arteriale sistolice şi asigură după mecanismul legăturii inverse stabilizarea ei la un anumit nivel pe un termen lung (*funcţia barostatică a rinichilor*). Legătura inversă în acest sistem este realizată de mecanismele neurale şi endocrine de reglare a tensiunii arteriale; sistemul nervos autonom cu baro- şi chemoreceptori şi centrul vasomotor din trunchiul cerebral, sistemul renin-angiotensină, sistemul neuroendocrin (vasopresina, oxitocina), corticosteroizii, hormonul sodiu-uretic şi factorul sodiu-uretic atrial. Astfel o condiţie obligatorie pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale cronice devine devierea curbei dependenţei funcţiei excretoare a rinichilor de mărimea tensiunii arteriale sistolice spre valori mai înalte ale indicilor ei. Acest fenomen a fost numit "comutare a rinichiului" [Gaiton A., 1980 I], fenomen însoţit de constricţia arteriolelor aferente, inhibiţia activităţii sistemului reflux-multiplicativ al rinichilor, amplificarea reabsorbţiei apei în tubii distali.

Activitatea sistemelor presorii ale rinichilor determină *hipertensiunea vasoconstrictivă* la o activitate înaltă a reninei în plasma sanguină (predispoziția la spasm a arteriolelor este foarte pronunțată) sau *hipertensiunea hipervolemică* la o activitate joasă a reninei (creșterea masei de sânge circulant). Nivelul tensiunii arteriale este determinat nu numai de activitatea sistemelor presorii, dar și a celor depresorii, inclusiv și a sistemelor chininelor și prostaglandinelor renale, ce iau parte la excreția sodiului și apei.

Rolul *factorilor ereditari* în patogenia bolii hipertensive e confirmat de rezultatele unui șir de investigații experimentale. S-a demonstrat, de exemplu, că funcțiile increțoare și excretoare ale rinichilor, care reglează nivelul presiunii arteriale, pot fi genetic determinate. În experiențe s-au obținut filiații de animale cu hipertensiune arterială "spontană", condiționate de defectele funcției excretoare și ale altor funcții ale rinichilor. E convingătoare în acest sens și "teoria membranară" a hipertensiunii primare [Postnov Iu.V., Orlov S.N., 1987], conform căreia veriga primară în geneza hipertensiunii esențiale o constituie defectul genetic al membranelor celulare în ce privește reglarea distribuției calciului intracelular, ceea ce duce la modificarea proprietăților contractile ale mușchilor netezi ai vaselor, la amplificarea eliminării mediatorilor de către terminațiile nervoase, sporirea activității segmentului periferic al sistemului nervos simpatic și în final la constricția arteriolelor, al cărei rezultat devine hipertensiunea arterială și includerea factorului renal ("comutarea rinichiului"). Bineînțeles că, patologia ereditară a membranelor celulare nu neagă rolul situațiilor de stres, încordării psihoemoționale în dezvoltarea bolii hipertensive. Patologia membranelor celulare poate fi doar un fundal, pe care acționează favorabil alți factori (schema XIX, p.286). E important de menționat faptul că factorul renal adesea închide "cercul vicios" în patogenia bolii hipertensive, deoarece arterioloscleroza declanșată și ischemia succesivă a rinichilor conectează sistemul renin-angiotensină-aldosteron.

Anatomia patologică. Modificările morfologice în boala hipertensivă se disting printr-o mare diversitate, reflectând caracterul și durata evoluției ei.

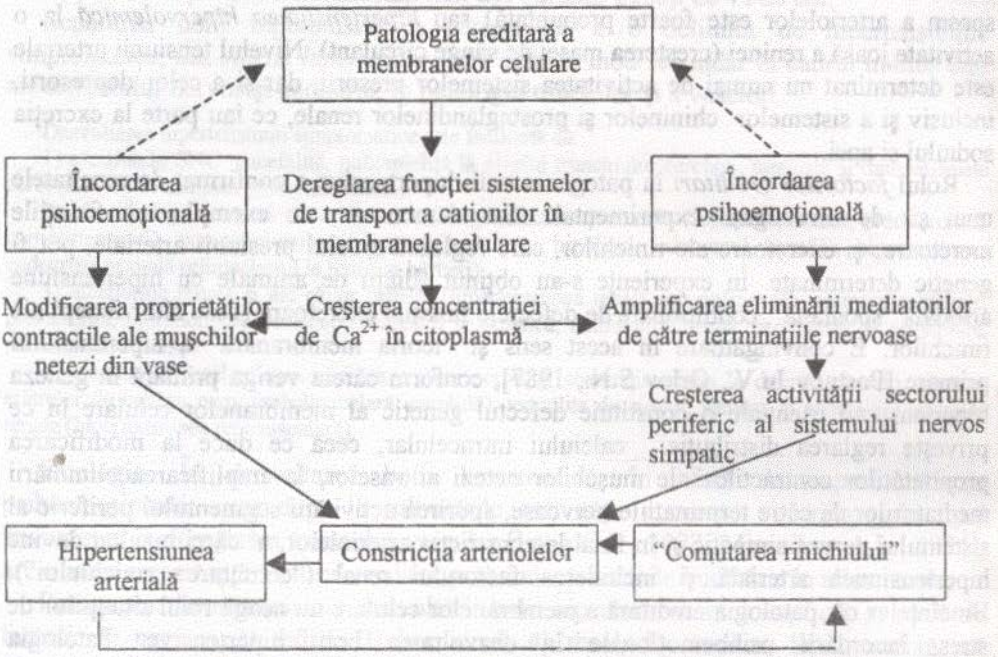
Caracterul evoluției bolii poate fi malign (hipertensiune malignă) și benign (hipertensiune benignă).

În *hipertensiunea malignă* predomină manifestările crizei de hipertensiune, adică de creștere bruscă a tensiunii arteriale în legătură cu spasmul arteriolelor. Manifestările morfologice ale crizei de hipertensiune sunt destul de caracteristice fiind reprezentate de *gofrajul* și *distrucția membranei* bazale a endoteliului și amplasarea caracteristică a acestuia în palisadă, expresie a *spasmului arteriolei* (fig.151, p.287), de *infiltrația plasmatică și necroza fibrinoidă* a pereților ei (fig.152, p.287) și *tromboza adițională*. Aceste fenomene condiționează infarcte, hemoragii. Actualmente hipertensiunea malignă se întâlnește rar, predominând boala hipertensivă benignă și cu evoluție lentă.

În *hipertensiunea benignă*, în dependență de durata dezvoltării bolii, se disting trei stadii cu anumite semne distinctive: 1) preclinic; 2) modificărilor generalizate ale arterelor; 3) modificărilor organelor generate de modificările arterelor și dereglarea circulației sanguine intraorganice. În orice stadiu al hipertensiunii benigne poate apărea criza de hipertensiune cu manifestări morfologice caracteristice ei.

1. Despre *stadiul preclinic* al bolii hipertensive se vorbește în cazurile, când apar

Schema XIX. **Patogenia bolii hipertensive (după Iu.V.Postinov şi S.N.Orlov cu modificări)**


Patologia ereditară a membranelor celulare
Încordarea psihoemoţională
Dereglarea funcţiei sistemelor de transport a cationilor în membranele celulare
Încordarea psihoemoţională
Modificarea proprietăţilor contractile ale muşchilor netezi din vase
Creşterea concentraţiei de Ca^{2+} în citoplasmă
Amplificarea eliminării mediatorilor de către terminaţiile nervoase
Creşterea activităţii sectorului periferic al sistemului nervos simpatic
Hipertensiunea arterială
Constricţia arteriolelor
"Comutarea rinichiului"

episoade de creştere temporară a tensiunii arteriale (hipertensiune tranzitorie).

În acest stadiu se remarcă *hipertrofia stratului muscular* şi a *structurilor elastice* ale arteriolelor şi arterelor de calibru mic, semne morfologice ale *spasmului arteriolelor* în caz de criză de hipertensiune. Se observă o *hipertrofie compensatoare* moderată a ventriculului stâng al inimii.

2. Stadiul modificărilor generalizate ale arterelor caracterizează perioada de creştere stabilă a tensiunii arteriale. În arteriole, arterele de tip elastic, elasto-muscular şi muscular, precum şi în cord apar modificări caracteristice. Modificările arteriolelor – cel mai tipic semn al bolii hipertensive – se exprimă prin infiltraţia plasmatică şi consecinţele ei – hialinoză sau arteriolosclerozâ. *Infiltraţia plasmatică* a arteriolelor şi a arterelor mici este generată de leziunea hipoxică a endoteliului, membranei lui, celulelor musculare şi structurilor fibrilare ale peretelui, induse de spasmul vasului. Elementele de distrucţie ale peretelui, precum şi proteinele şi lipidele ce îl infiltrează, se resorb cu ajutorul macrofagilor, însă această resorbţie, de regulă, este incompletă. Se dezvoltă *hialinoza* arteriolelor, sau *arteriolosclerozâ* (fig.153, p.287). Modificări similare apar în arterele mici de tip muscular. Infiltraţiei plasmatice şi hialinozei sunt supuse mai ales arteriolele şi arterele mici ale rinichilor, encefalului, pancreasului, intestinului, retinei, capsulei suprarenalelor.

În timpul crizei de hipertensiune imbibiţia plasmatică a arteriolelor, arteriolonecroza şi hemoragiile predomină în vre-unul din organe, ceea ce determină specificitatea clinică a crizei (arteriolonecroza rinichilor care induce insuficienţa renală acută, infiltraţia plasmatică a arteriolelor şi hemoragiile prin deapedeză pe

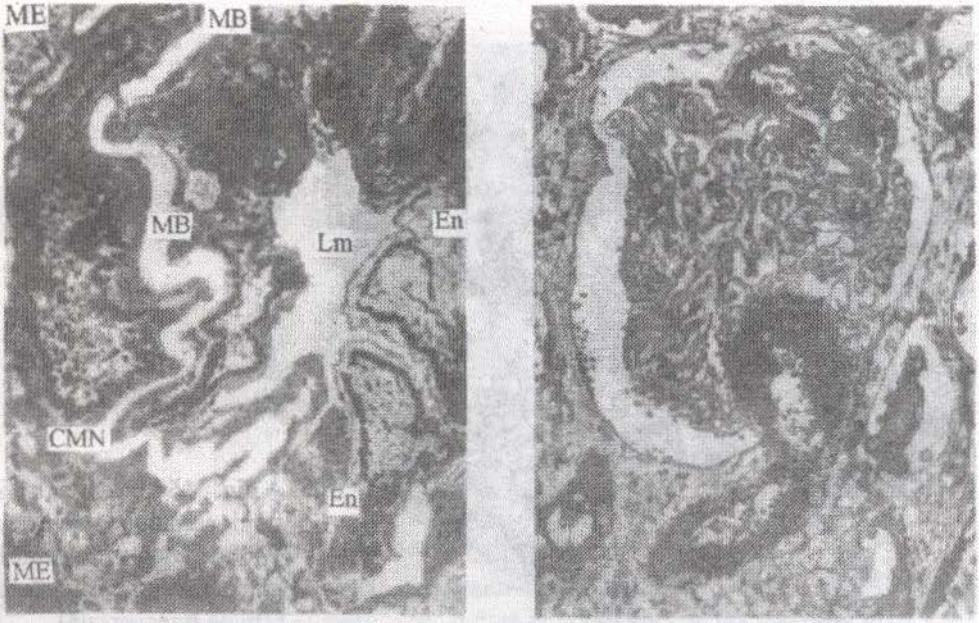


Fig. 151. Spasmul arteriolei în boala hipertensivă.
Lumenul vasului (Lm) e îngust, celulele endoteliale (En) aderă intim între ele, spațiile interendoteliale lipsesc; membrana bazală (MB) este gofrată și scindată; membrana elastică internă (ME) e fragmentată. CMN – celulă musculară netedă. Microfotoelectronogramă. X 16000 (după Spiro ș.a.).

Fig. 152. Necroză fibrinoidă a peretelui arteriolei aferente și a anselor capilare ale glomerulului renal (sectoarele de necroză sunt colorate în negru).

Fig. 153. Hialinoza arteriolelor encefalului.

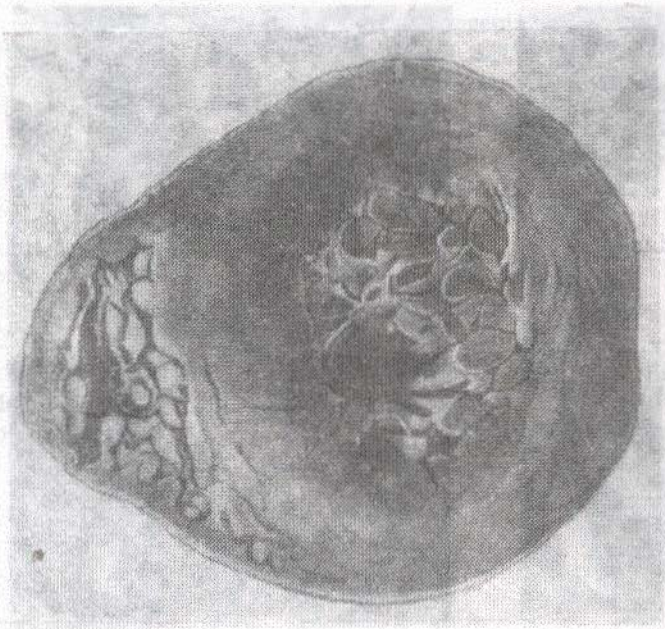


Fig. 154. Hipertrofia miocardului ventriculului stâng al inimii în boala hipertensivă (secţiune transversală).

fundul ventriculului al patrulea, ceea ce generează moartea subită etc).

Modificările arterelor de tip elastic, elasto-muscular şi muscular sunt reprezentate de elastofibroză şi ateroscleroză. *Elastofibroza* se caracterizează prin hiperplazia şi disocierea limitantei elastice interne, care se dezvoltă compensator ca răspuns la creşterea stabilă a tensiunii arteriale, şi a proliferării ţesutului conjunctiv printre membranele disociate, adică a *sclerozei.* În hipertensiunea arterială stabilă şi de lungă durată se dezvoltă ateroscleroza manifestă, caracterizată prin unele particularităţi: modificările aterosclerotice au caracter mai răspândit, "coborându-se" în arterele de tip muscular, ceea ce nu se observă în lipsa hipertensiunii; în hipertensiune plăcile fibroase se amplasează circular, şi nu segmentar, ceea ce duce la stenoza considerabilă a lumenului vasului. Elastofibroza şi ateroscleroza stenozantă sunt foarte pronunţate în arterele inimii, encefalului, rinichilor, pancreasului, arterele carotide şi vertebrale.

În acest stadiu gradul de hipertrofie al miocardului avansează, masa cordului atinge 900-1000 g, iar grosimea peretelui ventriculului stâng–2–3 cm (fig.154). Ateroscleroza stenozantă a arterelor coronare induce hipoxia miocardului, care la rândul său duce la dezvoltarea modificărilor distrofice şi *necrobiotice* ale fibrelor musculare şi *dilatarea miogenă a* cavităţilor cordului hipertrofiat *(hipertrofie excentrică a miocardului)* precum şi la modificări ale *sistemului nervos intramural al cordului.*

În condiţiile hipoxiei şi amplificării dereglărilor trofice ale miocardului, condiţionate de patologia sistemului nervos intramural al cordului; se dezvoltă *cardioscleroza microfocală difuză (cardioscleroza hipertensivă;* fig. 155, p.289).

3. Ultimul stadiu al bolii hipertensive este caracterizat de *modificări secundare ale organelor generate de modificările arterelor şi dereglarea circulaţiei sanguine intraorganice.* Aceste modificări secundare pot apărea cu o promptitudine catastrofală pe baza spasmului, trombozei vasului, care finalizează infiltraţia

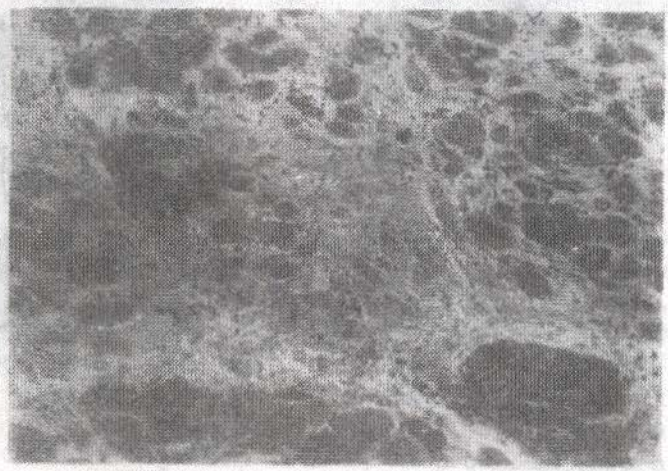


Fig. 155. Cardioscleroza în boala hipertensivă.

plasmatică sau necroza fibrinoidă a peretelui lui. În acest caz ele se manifestă prin *hemoragii sau infarcte.* Modificările secundare ale organelor se pot dezvolta şi l e n t în baza ocluziei arteriolo- sau aterosclerotice a vaselor, ceea ce duce la *atrofia parenchimului şi scleroza organelor.*

FORMELE CLINICO-MORFOLOGICE

În boala hipertensivă în funcţie de predominarea modificărilor vasculare, hemoragice, necrotice şi sclerotice în cord, encefal, rinichi se disting următoarele forme clinico-morfologice: cardiacă, cerebrală şi renală.

Forma cardiacă a bolii hipertensive, ca şi forma cardiacă a aterosclerozei, constituie esenţa bolii ischemice (vezi *Cardiopatia ischemică*).

Forma cerebrală a bolii hipertensive actualmente a devenit baza afecţiunilor cerebrovasculare (vezi *Afecţiunile cerebrovasculare*).

Forma renală a bolii hipertensive se caracterizează atât prin modificări acute, cât şi cronice.

M o d i f i c ă r i a c u t e sunt infarctele renale şi arteriolonecroza rinichilor. *Infarctele renale* apar în tromboembolia sau tromboza arterelor; pot fi subtotale sau totale. *Arteriolonecroza rinichilor* este o manifestare a hipertensiunii maligne. În afară de arteriole necrozei fibrinoide sunt supuse ansele capilare ale glomerulilor (vezi fig.152). În stromă apar edemul şi hemoragii, în epiteliul tubilor – distrofia proteică. Ca răspuns la necroză în arteriole, glomeruli şi stromă se dezvoltă reacţia celulară şi scleroza *(nefroscleroza malignă Fahr).* Rinichii sunt puţin micşoraţi în dimensiuni, pestriţi, suprafaţa lor e microgranulară. Arteriolonecroza duce la insuficienţa renală acută şi are de obicei sfârşit letal în lipsa posibilităţii de a efectua hemodializa.

Modificările rinichilor în evoluţia cronică benignă a bolii hipertensive sunt generate de *hialinoza arteriolelor, arteriolosclerozâ.* Hialinoza arteriolelor este însoţită de colabarea anselor capilare şi scleroza glomerulilor-*glomerulosclerozâ.* Irigaţia insuficientă cu sânge şi hipoxia fac ca porţiunea tubulară a majorităţii nefronilor să se

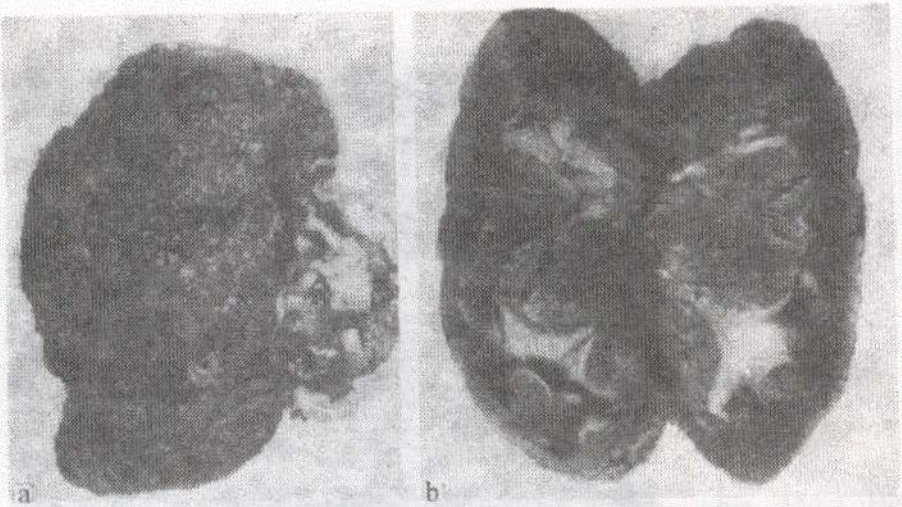


Fig. 156. Ratatinare primară a rinichiului (nefroscleroză primară). Aspect de la suprafață (a) și pe secțiune(b).

atrofieze și să se substituie prin țesut conjunctiv, care proliferează de asemenea în jurul glomerulilor distruși. Pe suprafața rinichilor apar numeroase focare mici de depresiune. Nefronii, ce aparțin de glomerulii relativ intacți, se hipertrofiază *(hipertrofie regenerativă a rinichilor)* și proemină pe suprafața renală sub formă de granule roșii-surii. Rinichii sunt micșorați, consistenți, suprafața lor e micrograniulară, parenchimul atrofic, deosebit de efilată este substanța corticală. Astfel de rinichi, fiind o sechelă a sclerozei lor pe fondul hialinozei arteriolelor (nefroscleroză arteriolosclerotică), se numesc rinichi *ratatinați primar* (nefroscleroză primară) (fig.156). Expresia clinică a nefrosclerozei arteriolosclerotice este insuficiența renală cronică, care se soldează cu *uremia azotemică.*

Modificările o c h i l o r în boala hipertensivă sunt de ordin secundar, legate de modificările caracteristice ale vaselor. Ele sunt reprezentate de edemul papilei nervului optic, hemoragii, dedublarea retinei, exsudat seros și depuneri de mase proteice în ea, necroza retinei și modificări distrofice severe din partea celulelor nervoase ale stratului ganglionar. Modificările g l a n d e l o r e n d o c r i n e: î n s u p r a r e n a l e se produce hiperplazia stratului medular și cortical cu formare în ultimul a adenoamelor regenerative. Ulterior aceste modificări sunt substituite prin cele atrofice. În h i p o - f i z a anterioară se remarcă hiperplazia celulelor bazofile și a celulelor lobului posterior, care secretă substanțe vasopresoare. În alte organe deseori apar modificări, care servesc drept manifestare a crizelor de hipertensiune sau urmare a hipoxiei cronice.

CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

Cardiopatia ischemică (boala ischemică a inimii) reprezintă un grup de afecțiuni condiționate de insuficiența absolută sau relativă a circulației coronariene, de aceea cardiopatia ischemică este *boala coronariană a inimii.* Ea a fost desemnată ca "afecțiune de sine stătătoare" de Organizația Mondială a Sănătății în a. 1965 în

legătură cu marea importanţă socială. Boala ischemică a inimii actualmente e răspândită atât de larg, îndeosebi în ţările economic dezvoltate, încât se vorbeşte despre o epidemie a ei. Pericolul acestei boli constă în moartea subită. Aproximativ 2/3 din cazurile de deces din cauza afecţiunilor cardiovasculare revin bolii ischemice. Mai frecvent sunt afectaţi bărbaţii între 40-65 ani.

Etiologia şi patogenia. Printre c a u z e l e n e m i j l o c i t e ale cardiopatiei ischemice se remarcă *spasmul de lungă durată, tromboza sau tromboembolia arterelor coronare ale inimii* şi suprasolicitarea funcţională a miocardului în condiţiile stenozării acestor artere. Însă acestea sunt doar c a u z e l o c a l e ale ischemiei şi necrozei muşchiului cardiac şi a sechelelor ei. Bineînţeles, că etiologia acestei boli a inimii, legată genetic de ateroscleroză şi boala hipertensivă, nu poate fi redusă numai la cauze locale. Factorii etiologici ai aterosclerozei şi bolii hipertensive, în primul rând s u p r a-î n c o r d a r e a p s i h o e m o ţ i o n a l ă, care duce la tulburări angioneurotice, sunt factori etiologici şi ai cardiopatiei ischemice. Tocmai de aceea ateroscleroza, boala hipertensivă şi cardiopatia ischemică "merg alături". Doar arareori în boala ischemică a inimii lipseşte ateroscleroza arterelor coronare ale inimii.

F a c t o r i i p a t o g e n e t i c i ai cardiopatiei ischemice, aterosclerozei şi bolii hipertensive de asemenea sunt comuni. Principalii sunt: 1) hiperlipidemia; 2) hipertensiunea arterială; 3) masa excedentară a corpului (obezitatea); 4) modul sedentar de viaţă; 5) fumatul; 6) dereglarea toleranţei la glucide, mai cu seamă în diabetul zaharat; 7) diateza urică; 8) predispoza genetică; 9) apartenenţa la sexul masculin.

Factorii patogenetici ai bolii ischemici sunt evaluaţi de către epidemiologi ca f a c t o r i d e r i s c, adică indici ai probabilităţii dezvoltării infarctului miocardic – principala manifestare a bolii ischemice a inimii – într-un anumit interval de timp (de obicei 10 ani) la un anumit grup de populaţie (de obicei 1000 bărbaţi). Astfel, valoarea "prevestitoare" a hiperlipidemiei constituie 21 %, iar suma unor astfel de factori ca hiperlipidemia, hipertensiunea arterială, fumatul şi masa excedentară a corpului – 44%, adică aproape la o jumătate din persoanele la care în timpul examenului medical s-au decelat 4 factori de risc în timp de 10 ani se dezvoltă boala ischemică a inimii.

Hiperlipidemia ca factor patogenetic al cardiopatiei ischemice a inimii are importanţă nu numai pentru dezvoltarea aterosclerozei coronariene – baza morfologică a afecţiunii, dar şi pentru formarea trombilor, deoarece tromboza arterelor coronare este precedată de regulă, de un val de lipidoză, condiţionat de criza aterosclerotică. Devine clară importanţa diabetului zaharat, însoţit de hiperlipidemie, în cardiopatia ischemică.

Hipertensiunea arterială joacă un rol important şi neunivoc în geneza infarctului miocardic. Ea agravează evoluţia aterosclerozei, inclusiv şi a arterelor coronare ale inimii, duce la împovărarea funcţională a miocardului, contribuie la dezvoltarea modificărilor plasmoragice, hemoragice şi tromboembolice.

Masa excedentară a corpului şi modul sedentar de viaţă creează premise generale şi locale cu caracter metabolic, iar *fumatul* – cu caracter vasomotor, contribuind la dezvoltarea ischemiei miocardului şi a consecinţelor ei.

Clasificarea. Cardiopatia ischemică e legată genetic de ateroscleroză şi boala hipertensivă. În fond aceasta este *forma cardiacă a aterosclerozei şi bolii hipertensive*, manifestată prin *distrofie ischemică a miocardului, infarct miocardic, cardioscleroză.*

Cardiopatia ischemică evoluează ondulant, fiind însoţită de c r i z e c o r o n a r i e n e, adică de episoade de insuficienţă coronariană a c u t ă (absolută), care apar pe fondul insuficienţei c r o n i c e (relative) a circulaţiei coronariene. În legătură cu aceasta se disting formele acută şi cronică ale cardiopatiei ischemice. *Cardiopatia ischemică acută* morfologic se manifestă prin distrofia ischemică a miocardului şi infarct miocardic, *cardiopatia ischemică cronică* – prin cardioscleroză (difuză microfocală şi macrofocală postinfarct), care se complică uneori cu anevrism cardiac cronic.

DISTROFIA ISCHEMICĂ A MIOCARDULUI

Distrofia ischemică a miocardului, sau *distrofia acută de focar a miocardului*, se dezvoltă în episoadele de criză coronariană de o durată relativ scurtă, când apar modificări caracteristice ale electrocardiogramei, dar fermentemia (creşterea activităţii transaminazelor, lactatdehidrogenazelor ş.a.) lipseşte, ceea ce serveşte drept argument al absenţei necrozei miocardului.

Miocardul e flasc şi palid, în sectoarele ischemice uneori e pestriţ şi edemaţiat. În artera coronară adesea se depistează un tromb recent.

D i a g n o s t i c u l m a c r o s c o p i c al focarelor de distrofie ischemică e posibil cu ajutorul sărurilor de tetrazoliu, telurităţii de potasiu. În sectoarele de ischemie, unde activitatea fermenţilor oxidoreductori e diminuată considerabil, granulele de formazan şi telurul redus nu se sedimentează, de aceea sectoarele de ischemie se disting bine pe fondul întunecat al miocardului intact.

M i c r o s c o p i c se relevă dilatarea paretică a capilarelor, staza eritrocitelor, edemul ţesutului interstiţial. E posibilă asocierea la aceste modificări a hemoragiilor şi leucodiapedezei, aglomerărilor de leucocite la periferia zonei de ischemie. Fibrele musculare pierd striaţia, sunt lipsite de glicogen, se colorează intens cu eozină, fuxină, pironină şi cu reactivul Chiff, ceea ce denotă prezenţa modificărilor necrobiotice. Fiind colorate cu oranj de acridină dau în microscopul luminescent o fluorescenţă verde, ceea ce permite de a deosebi zona ischemiei de miocardul intact.

Modificările electrono-microscopice şi histochimice timpurii se reduc la micşorarea numărului granulelor de glicogen, inhibarea activităţii fermenţilor oxidoreductori (mai cu seamă a dehidrogenazelor şi diaforazelor), tumefierea şi distrucţia mitocondriilor şi a reţelei sarcoplasmatice (fig.157, p.293). Aceste modificări, legate de tulburarea respiraţiei tisulare, intensificarea glicolizei anaerobe şi decuplarea respiraţiei şi a fosforilării oxidative, apar chiar peste câteva minute după debutul ischemiei. Un rol important în modificările ischemice primare ale ultrastructurilor miocardului revine *eliberării catecolaminelor şi devierilor ionice* (pierderea magneziului, potasiului şi fosforului, acumularea sodiului, calciului şi apei), care determină modificările hidropico-distructive ale ultrastructurilor în termenii tardivi ai ischemiei miocardului.

Complicaţia distrofiei ischemice a miocardului de cele mai multe ori este *insuficienţa cardiacă acută*, tot ea devine şi cauza nemijlocită a decesului. Probabil din această cauză clinicienii de obicei desemnează această formă a bolii ischemice a inimii ca "insuficienţă cardiacă acută".

INFARCTUL MIOCARDIC

Infarctul miocardic este o necroză ischemică a muşchiului cardiac de aceea clinic, în afară de modificările electrocardiogramei, pentru el e caracteristică fermentemia.

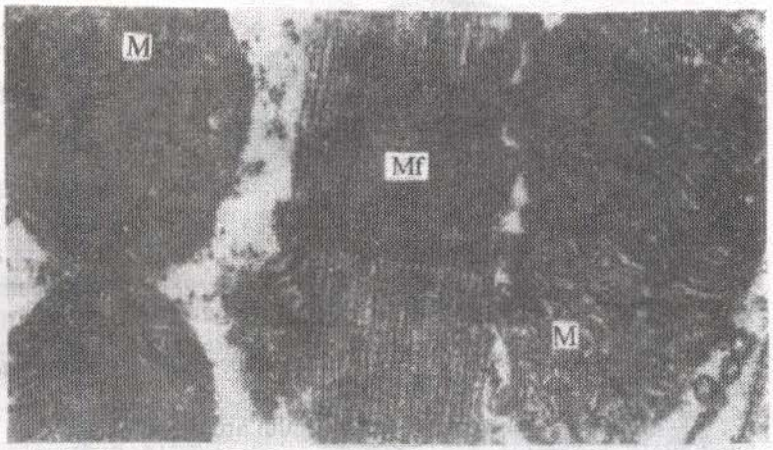


Fig. 157. Distrofie ischemică a miocardului.
Dispariția granulelor de glicogen, tumefierea și omogenizarea mitocondriilor (M), fragmentarea cristelor lor. Edemul sacroplasmei. Mf – miofibrile. X 21000.

Este, de regulă, un *infarct ischemic* (alb) *cu lizereu roșu* (vezi fig.158, planșe color).

Clasificarea și anatomia patologică. E acceptabilă clasificarea infarctului miocardic după mai multe criterii: 1) timpul apariției; 2) localizarea în diferite sectoare ale inimii și ale mușchiului cardiac; 3) gradul de extindere; 4) evoluția.

Infarctul miocardic este o noțiune dependentă de timp. El ocupă aproximativ 8 săptămâni din momentul accesului de ischemie a miocardului – *infarct miocardic primar (acut).*

Dacă infarctul miocardic se dezvoltă peste 8 săptămâni după cel primar (acut), atunci el se numește *infarct repetat.* Infarctul, apărut pe parcursul a 8 săptămâni de existență a celui primar (acut), se numește *infarct miocardic recidivant.*

Infarctul miocardic se localizează cel mai des în regiunea apexului, peretelui anterior și lateral al ventriculului stâng și în porțiunile anterioare ale septului interventricular, adică în bazinul ramurii anterioare interventriculare a arterei coronare stângi, care funcțional este mai împovărată și comparativ mai puternic afectată de ateroscleroză. Mai rar infarctul apare în regiunea peretelui posterior al ventriculului stâng și porțiunile posterioare ale septului interventricular, adică în bazinul ramurii circumflexe a arterei coronare stângi. Când ocluziei aterosclerotice este supusă artera coronară stângă și ambele ramuri ale ei, se dezvoltă un *infarct miocardic vast.* În ventriculul drept și, îndeosebi în atrii, infarctul se dezvoltă rar.

Topografia și dimensiunile infarctului sunt determinate nu numai de gradul de afectare a anumitor ramuri ale arterelor coronare, dar și de tipul de vascularizare a inimii (stâng, drept și intermediar). Deoarece modificările aterosclerotice de obicei sunt mai pronunțate în artera mai dezvoltată și funcțional împovărată, infarctul miocardic se observă mai frecvent în cazurile cu vascularizare de tip extrem– stângă sau dreaptă. Aceste particularități ale vascularizării permit de a înțelege de ce, de exemplu, în tromboza ramurii descendente a arterei coronare stângi în diferite cazuri infarctul are localizare diferită (peretele anterior sau posterior al ventriculului stâng, porțiunile anterioare sau posterioare ale septului interventricular).

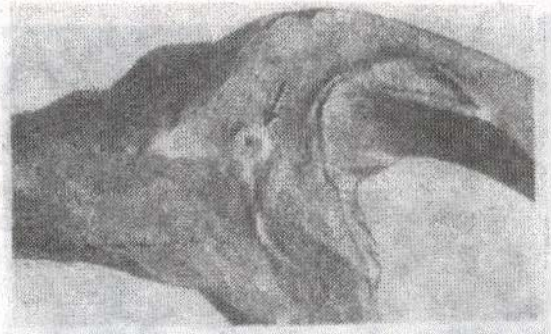


Fig. 159. Ateroscleroza stenozantă a arterei coronare a inimii (e arătată cu săgeți) în cardiopatia ischemică.

Dimensiunile infarctului sunt determinate de *gradul de manifestare a aterosclerozei stenozante a arterelor coronare* (fig.159), *posibilitatea circulației colaterale* și *nivelul de ocluzie* (tromboză, embolie) a trunchiului arterial; ele depind de asemenea de *starea funcțională, (gradul de împovărare) a miocardului.* În boala hipertensivă, însoțită de hipertrofia miocardului, infarctele au un caracter mai extins. Ele depășesc cu mult limitele bazinului arterei, obturate de tromb.

Infarctul miocardic poate ocupa diferite sectoare ale mușchiului cardiac: subendocardice – *infarct subendocardic*, subepicardice – *infarct subepicardic*, partea mijlocie a peretelui – *infarct intramural* sau toată grosimea mușchiului cardiac – *infarct transmural*. Dacă în procesul necrotic este antrenat endocardul (infarctul subendocardic și transmural) în țesutul lui se dezvoltă inflamație reactivă, pe endoteliu apar depozite trombotice. În infarctele subepicardic și transmural adesea se observă inflamația reactivă a învelișului exterior al inimii – *pericardita fibrinoasă*.

În dependență de g r a d u l d e e x t i n d e r e al modificărilor necrotice în mușchiul cardiac, deosebim infarct miocardic *microfocal, macrofocal și transmural*.

În e v o l u ț i a sa infarctul miocardic parcurge două stadii – necrotic și de cicatrizare. În s t a d i u l n e c r o t i c la examen histologic regiunea infarctului este reprezentată de țesut necrozat, în care perivascular persistă "insulițe" de miocard intact. Regiunea necrozei e delimitată de miocardul persistent printr-o zonă de hiperemie și infiltrație leucocitară (i n f l a m a ț i e d e d e m a r c a ț i e) (fig.160, p.295). Acest stadiu este însoțit de modificări necrotice în focarul de infarct și de tulburări discirculatorii și metabolice peste limitele acestui focar. Ele se caracterizează prin arii de congestie neuniformă, hemoragii, dispariția glicogenului din cardiomiocite, apariția lipidelor în ele, distrucția mitocondriilor și a rețelei sacroplasmatice, necroza miocitelor solitare. Apar și tulburări vasculare extracardiace, de exemplu în encefal, unde se poate decela hiperemie neuniformă, staze în capilare și hemoragii prin diapedeză.

S t a d i u l d e c i c a t r i z a r e (organizare) a infarctului se începe în fond atunci, când leucocitele sunt înlocuite de macrofagi și celule tinere din seria fibroblastică. Macrofagii iau parte la resorbția maselor necrotice, în citoplasma lor apar lipide, produse ale *detritisul tisular*. Fibroblaștii, dispunând de o înaltă activitate fermentativă, iau parte la fibrilogeneză. La organizarea infarctului participă atât zona de demarcație, cât și "insulițele" țesutului persistent din zona de necroză. Procesul în cauză durează 7-8 săptămâni, în funcție de dimensiunile infarctului și reactivitatea organismului bolnavului. Țesutul conjunctiv neoformat la început e lax, de tipul celui de granulație, apoi se maturizează în țesut cicatriceal macrofibrilar, în care în jurul

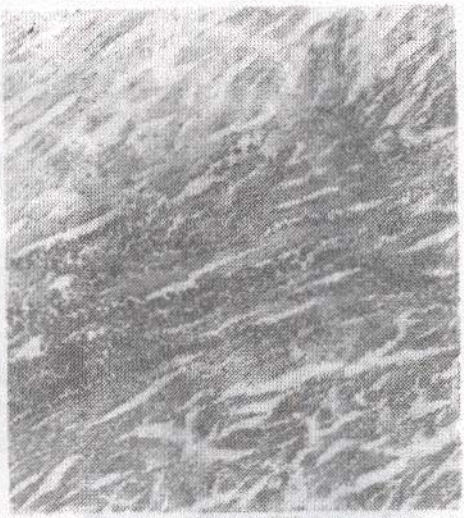


Fig. 160. Infarct miocardic. Sectorul de necroză (sus) este delimitat de miocardul intact (jos) printr-o zonă de inflamaţie defensivă.

vaselor persistente se remarcă insulițe de fibre musculare hipertrofiate. Pericardita fibrinoasă induce formarea în cavitatea pericardului a aderenţelor, prevăzute adesea cu vase, care instituie anastomoze cu colateralele extracardiace, ameliorînd astfel irigaţia miocardului. Aşadar, la organizarea infarctului pe locul acestuia se formează o cicatrice dură. În astfel de cazuri se vorbeşte despre cardioscleroza macrofocală postinfarct. Miocardul persistent, mai cu seamă la periferia cicatricei, este supus hipertrofiei regenerative.

Complicaţiile infarctului sunt: şocul cardiogen, fibrilaţia ventriculară, asistolia, insuficienţa cardiacă acută, miomalacia, anevrismul acut şi ruptura inimii, tromboza parietală, pericardita.

Miomalacia sau lichefierea miocardului necrozat, apare în cazurile de prevalare a proceselor de autoliză a ţesutului mortificat. Miomalacia duce la ruptura inimii (fig. 161, p.296) şi hemoragie în cavitatea pericardului (hemopericard şi tamponada cardiacă) (fig. 162, p.296).

Anevrismul cardiac acut, adică bombarea peretelui necrozat al inimii (fig. 158, vezi planşe color), se formează în infarctele vaste. Cavitatea anevrismului de obicei se trombozează, în peretele lui apar rupturi incomplete ale endocardului. Sângele pătrunde în aceste fisuri provocând detaşarea endocardului şi distrugerea miocardului necrozat. Apare *ruptura inimii* şi *hemopericardul.*

Trombii parietali apar în infarctele subendocardic şi transmural, ei fiind cauza complicaţiilor tromboembolice. *Pericardita,* de obicei fibrinoasă, se remarcă adesea în infarctele subepicardic şi transmural.

Moartea în infarctul miocardic poate fi legată atât de infarctul miocardic ca atare, cât şi de complicaţiile lui. Cauza nemijlocită a decesului în perioada precoce a infarctului poate fi fibrilaţia ventriculară, asistolia, şocul cardiogen, insuficienţa cardiacă acută. Complicaţiile letale ale infarctului miocardic în perioada mai tardivă a bolii sunt *ruptura inimii* sau a *anevrismului ei acut* cu hemoragie în cavitatea pericardului, precum şi tromboemboliile (de exemplu, a vaselor cerebrale) din cavitatea inimii, când sursă a tromboemboliei devin trombii de pe endocard din regiunea infarctului, în anevrismul acut, în auriculile inimii.

CARDIOSCLEROZA

Cardioscleroza ca manifestare a cardiopatiei ischemice cronice poate fi difuză microfocală de geneză aterosclerotică sau macrofocală postinfarct, în baza căreia se dezvoltă anevrismul cardiac cronic (modificări postinfarct).

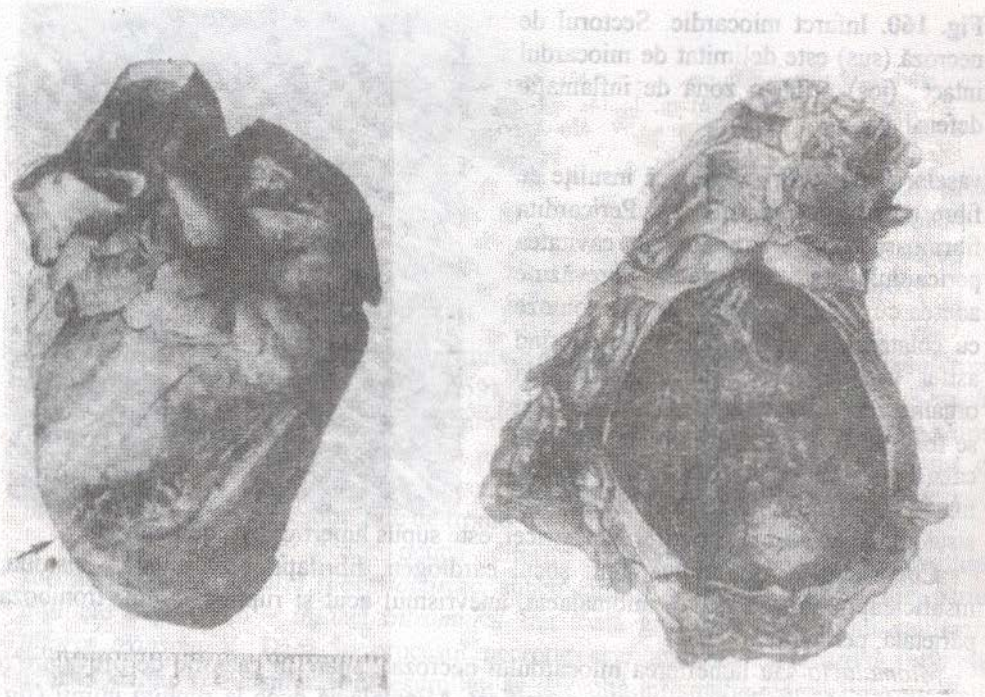


Fig. 161. Infarct miocardic, ruptura cordului (e arătată prin săgeți).
Fig. 162. Tamponada cavității pericardului în ruptura cordului pe bază de infarct. Cavitatea pericardului e umplută cu sânge.

Anevrismul cardiac cronic (fig.163, p.297) este, de obicei, consecința infarctului vast transmural, când țesutul conjunctiv cicatriceal, ce substituie infarctul, devine perete al inimii. Acesta se efilează și sub presiunea sângelui se bombează, formând sacul anevrismal, umplut cu mase trombotice stratificate. Anevrismul cronic induce insuficiența cardiacă cronică (în cord permanent se află sânge "restant"), complicații tromboembolice și rupturi ale peretelui anevrismului cu tamponada cavității pericardului. Aceste complicații sunt cele mai frecvente cauze de deces în cardiopatia ischemică cronică. Vom reține, că bolnavul cu cardiopatie ischemică cronică este permanent periclitat de un eventual infarct repetat cu toate complicațiile posibile în astfel de cazuri.

AFECȚIUNILE CEREBROVASCULARE

Afecțiunile cerebrovasculare se caracterizează prin tulburări acute ale circulației cerebrale, care se dezvoltă pe fondul aterosclerozei și bolii hipertensive. Sunt manifestări cerebrale ale aterosclerozei și bolii hipertensive, mai rar – a hipertensiunilor simptomatice.

În calitate de grup de boli de sine stătătoare afecțiunile cerebrovasculare au fost desemnate, ca și cardiopatia ischemică, în legătură cu importanța lor socială. În

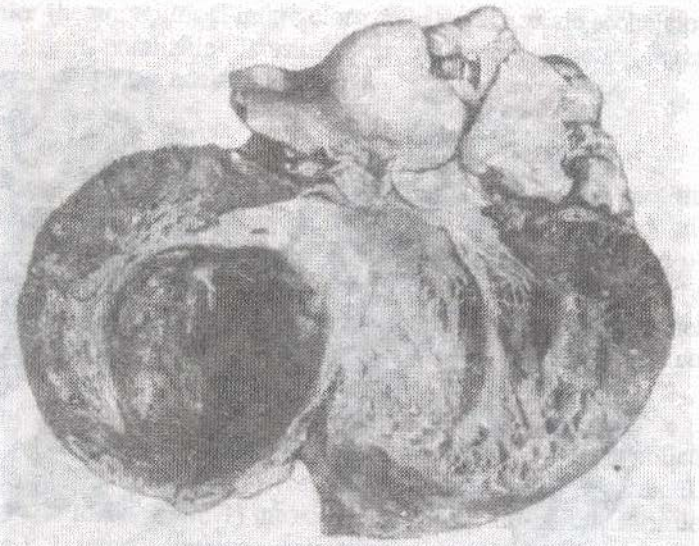


Fig. 163. Anevrism cardiac cronic.

ţările economic dezvoltate aceste afecţiuni după morbiditate şi letalitate "au ajuns" cardiopatia ischemică.

Etiologia şi patogenia. Totul, ce s-a spus despre etiologia şi patogenia cardiopatiei ischemice (vezi), e acceptabil şi pentru afecţiunile cerebrovasculare. Locul central printre cauzele tulburărilor acute ale circulaţiei cerebrale îl ocupă *spasmul, tromboza şi tromboembolia arterelor cerebrale şi precerebrale* (carotide şi vertebrale). O importanţă deosebită are *supraîncordarea psihoemoţională*, care duce la tulburări angioneurotice.

Clasificarea. Printre tulburările acute ale circulaţiei cerebrale, ce stau la baza afecţiunilor cerebrovasculare, se disting ischemia cerebrală tranzitorie şi ictusul. *Ictus* (din lat. *in (–) sultare* – a sări) se numeşte dereglarea locală a circulaţiei cerebrale, care se dezvoltă acut (subit), însoţită de alterarea substanţei cerebrale şi tulburarea funcţiei encefalului. Se deosebeşte: 1) ictus hemoragic, reprezentat printr-un hematom sau infiltraţie hemoragică a substanţei cerebrale; de el aparţine şi hemoragia subarahnoidiană; 2) ictus ischemic, expresia morfologică a cărui este infarctul (ischemic, hemoragic, mixt).

Anatomia patologică. Morfologia *ischemiei cerebrale tranzitorii* e reprezentată de tulburări vasculare (spasmul arteriolelor, infiltraţia plasmatică a pereţilor lor, edemul perivascular şi mici hemoragii solitare) şi modificări focale ale ţesutului cerebral (edem, modificări distrofice ale unor grupe de celule). Aceste modificări sunt reversibile; pe locul fostelor hemoragii mici se pot decela depuneri perivasculare de hemosiderină. La formarea *hematomului cerebral*, întâlnit în 85% din cazurile de ictus hemoragic, se constată o alterare exprimată a pereţilor arteriolelor şi arterelor de calibru mic cu formarea microanevrismelor şi ruptura pereţilor lor. Pe locul hemoragiei ţesutul encefalului se distruge, se formează cavitatea umplută cu cheaguri de sânge şi ţesut cerebral ramolit *(ramolisment cerebral roşu)*. Hemoragia se localizează de cele mai multe ori în nucleii subcorticali ai encefalului (talamus, capsula internă) şi în cerebel. Dimensiunile ei pot fi diverse: uneori ea ocupă toată masa nucleelor

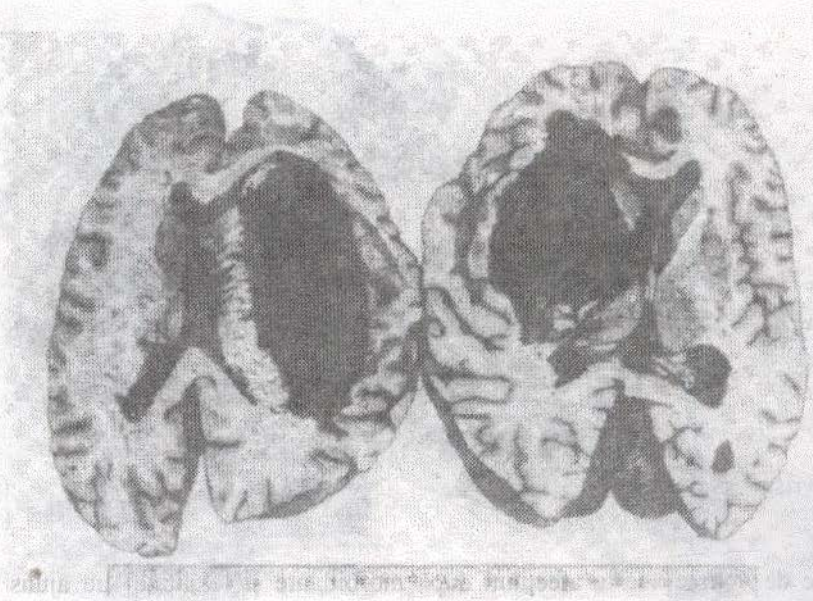


Fig. 164. Hemoragie cerebrală cu breşă în ventriculii laterali (ictus hemoragic).

subcorticali, sângele pătrunde în ventriculii laterali, III şi IV ai encefalului, infiltrându-se în regiunea lui bazală (fig.164). Ictusul cu breşă în ventriculii cerebrali totdeauna se soldează cu moartea. Dacă bolnavul cu ictus supravieţuieşte, atunci la periferia hemoragiei în ţesutul cerebral apar numeroşi siderofagi, corpi granuloşi, celule gliale şi cheagurile de sânge se resorb. Pe locul hematomului se formează un chist cu pereţi ruginii şi conţinut brun. La bolnavii care au suferit timp îndelungat de forma cerebrală a bolii hipertensive şi decedaţi de ictus, de rând cu hemoragii recente se depistează adesea chisturi ca o sechelă a hemoragiilor precedente.

La *infiltraţia hemoragică a substanţei cerebrale* ca o variantă a ictusului hemoragic se depistează focare de hemoragii mici confluente. În substanţa cerebrală îmbibată cu sânge se pun în evidenţă celule nervoase cu modificări necrobiotice. Hemoragii de tipul infiltraţiei hemoragice se întâlnesc, de obicei, în talamus şi puntea lui Varoli şi, de regulă, nu apar în cortexul cerebral şi în cerebel.

Infarctul cerebral ischemic, format în tromboza arterelor cerebrale sau precerebrale modificate aterosclerotic, are o localizare diversă. Ea este cea mai frecventă (75% de cazuri) manifestare a ictusului ischemic. Infarctul ischemic are aspectul unui *focar de ramolisment cenuşiu al encefalului.* La examen microscopic printre masele necrotice se pot depista neuroni necrozaţi.

Infarctul cerebral hemoragic în aparenţă aminteşte un focar de infiltraţie hemoragică, însă mecanismul dezvoltării lui este altul: mai întâi se dezvoltă ischemia ţesutului cerebral, şi apoi hemoragiile în ţesutul ischemiat. Infarctul hemoragic se întâlneşte mai des în scoarţa cerebrală, mai rar în nucleii subcorticali.

În *infarctul mixt,* care se produce totdeauna în substanţa cenuşie a encefalului, se pot decela porţiuni de infarct atât ischemic, cât şi hemoragic. Pe locul infarctelor cerebrale, ca şi a hematomului, se formează chisturi, totodată pereţii chistului rezultat din infarctul hemoragic conţine acumulări de hemosiderină ("chist ruginiu").

Complicaţiile ictusurilor (hemoragiilor şi infarctelor cerebrale), ca şi ale sechelelor lor (chisturilor cerebrale), sunt paraliziile. Ictusurile cerebrale sunt deseori cauza decesului bolnavilor de ateroscleroză şi boală hipertensivă.

CARDIOMIOPATIILE

Cardiomiopatiile (din grec. *kardia* – cord, *myos* – muşchi, *pathos* – boală) sunt un grup de afecţiuni, caracterizate prin modificări distrofice primare ale miocardului. Acest grup include diferite maladii de geneză necoronară *(cardiomiopatii necoronarogene)* şi nereumatice *(cardiomiopatii nereumatogene)*, diverse după etiologie şi patogenie, dar clinic asemănătoare. Principala manifestare clinică a cardiomiopatiei este insuficienţa funcţiei contractile a miocardului în legătură cu distrofia lui.

Clasificarea. Cardiomiopatiile se împart în primare (idiopatice) şi secundare.

Printre cele *primare (idiopatice)* se distinge *cardiomiopatia:* 1) hipertrofică (constrictivă); 2) prin dilataţie (congestivă); 3) restrictivă (fibroza endomiocardică). *Cardiomiopatiile secundare* se întâlnesc în: 1) intoxicaţii (alcool, etilenglicol, sărurile metalelor grele, uremie ş.a.); 2) infecţii (infecţii virale, tifosuri, tripanosomiaza – boala Chagas, trichineloza ş.a.); 3) bolile metabolice cu caracter ereditar (tezaurismoze–amiloidoza cardiopatică, glicogenoza) şi dobândite (guta, tireotoxicoza, hiperparatiroidia, amiloidoza primară, avitaminoza, dereglările steroido-electrolitice); 4) bolile aparatului digestiv (sindromul de malabsorbţie, pancreatita, ciroza hepatică ş.a.).

CARDIOMIOPATIILE PRIMARE (IDIOPATICE)

1. *Cardiomiopatia hipertrofică (constrictivă)* are caracter ereditar. Dintre ipotezele morfologice se discută următoarele: 1) contractibilitatea sporită, condiţionată probabil de creşterea sensibilităţii faţă de catecolamine, duce la deteriorarea cardiomiocitelor, fibroză şi hipertrofia miocardului contractil; 2) contractibilitatea sporită în perioada embrionară (faza prenatală) duce la dezvoltarea hiperplaziei cardiomiocitelor în anumite sectoare ale miocardului; predominant în septul interventricular. Hiperplazia cardiomiocitelor este substituită în faza postnatală prin hipertrofia evolutivă a miocardului; 3) patologia primară a colagenului cu dereglarea scheletului fibros al miocardului duce la dezorganizarea miofibrilelor.

Cardiomiopatia hipertrofică se poate manifesta prin două forme: *difuză (hipertrofia idiopatică a miocardului)* sau *locală (stenoza hipertrofică idiopatică subaortică).* În prima formă se observă îngroşarea difuză a miocardului ventriculului stâng şi a septului interventricular, sectoarele drepte ale inimii se hipertrofiază rar, dimensiunile cavităţilor cordului sunt normale sau micşorate. La examen microscopic se relevă o amplasare haotică a cardiomiocitelor, mai cu seamă în septul interventricular. În forma a doua, locală, hipertrofia miocardului ocupă în principal sectoarele superioare ale ventriculului stâng, ceea ce duce la stenoza subaortică (stenoză musculară subaortică). În formele difuză şi locală aparatul valvular al cordului şi arterele coronare sunt intacte.

2. *Cardiomiopatia prin dilataţie* (congestivă) se pune pe seama miocarditei virale (îndeosebi a virusului Coxsackie). Se presupune că dezvoltarea acestei forme de cardiomiopatie este favorizată de acţiunea combinată a virusului şi a alcoolului.

Pentru cardiomiopatia prin dilatație e caracteristică dilatarea considerabilă a cavităților cordului, mușchiul căruia poate fi într-o măsură sau alta hipertrofiat. Inima capătă formă sferică, masa ei crește, mai cu seamă pe contul ventriculului stâng. Miocardul e flasc, opac, străbătut de straturi intermediare albicioase, fiind caracteristică alternarea cardiomiocitelor hipertrofiate și atrofice. Aparatul valvular și arterele coronare ale inimii nu sunt modificate. În cavitățile cordului adesea apar trombi.

3. *Cardiomiopatia restrictivă* este considerată de unii autori drept consecință a endocarditei parietale Löffler (vezi); această opinie nu este suficient argumentată. În forma dată de cardiomiopatie primară se pune în evidență fibroza difuză sau în focar a endocardului ventriculului stâng, mai rar a celui drept; uneori în proces este antrenată cuspida posterioară a valvulei mitrale. Se întâlnesc frecvent trombi parietali cu organizarea lor ulterioară. Îngroșarea endocardului, uneori foarte pronunțată (până la 3-5 cm), duce la micșorarea (obliterarea) cavităților cordului.

CARDIOMIOPATIILE SECUNDARE

Manifestările morfologice ale cardiomiopatiilor secundare sunt destul de polimorfe în legătură cu diversitatea cauzelor lor. Totuși, la baza cardiomiopatiilor secundare indiferent de factorii etiologici se află distrofia cardiomiocitelor. *Cardiomiopatia alcoolică* este de cea mai mare importanță printre cardiomiopatiile secundare.

P a t o g e n i a cardiomiopatiei alcoolice e legată în primul rând de proprietățile biologice ale alcoolului – acțiunea lui toxică directă asupra cardiomiocitelor, precum și influența metabolitului etanolului – acetaldehidei. Este de asemenea incontestabilă importanța tulburărilor vasculare și a hipoxiei legate de ele, acțiunilor nocive asupra miocardului a catecolaminelor.

M o d i f i c ă r i l e m o r f o l o g i c e ale cordului se reduc la hipertrofia moderată a miocardului, dilatarea cavităților cordului cu trombi parietali. Miocardul e flasc, cu aspect argilos, uneori cu mici cicatrice. Arterele coronare sunt intacte, se pot decela pete și bandelete lipidice pe intimă, modificări aterosclerotice manifeste lipsesc. La examen microscopic se observă combinarea distrofiei (hidropice și grase), atrofiei și hipertrofiei cardiomiocitelor, se întâlnesc microfocare de liză a cardiomiocitelor și de scleroză. Sectoarele lezate ale miocardului alternează cu cele nemodificate. La examenul electronomicroscopic al bioptatelor din cord se constată lărgirea chistică a rețelei sacroplasmatice și a sistemului-T al cardiomiocitelor, fenomene caracteristice cardiomiopatiei alcoolice.

C o n s e c i n ț e l e cardiomiopatiei alcoolice sunt moartea subită (fibrilația ventriculară) sau insuficiența cardiacă cronică, sindromul tromboembolic.

C o m p l i c a ț i i l e cardiomiopatiilor se exprimă, de obicei, prin insuficiența cardiovasculară cronică sau sindromul tromboembolic în legătură cu prezența trombilor în cavitățile cordului.

VASCULITELE

Vasculitele sunt afecțiuni caracterizate prin inflamația și deseori necroza adițională a peretelui vascular. Ele pot avea caracter local sau de sistem. *Vasculitele locale* se dezvoltă, de obicei, în focarele de inflamație ca urmare a trecerii procesului pe peretele vascular din țesuturile circumiacente (de exemplu, vasculita pio-necrotică în caz de flegmon). Pentru *vasculitele de sistem*, care pot fi baza unor boli de sine stătătoare

(vasculite primare) sau o manifestare a unei oarecare boli (vasculite secundare), e caracteristică leziunea generalizată a vaselor.

VASCULITELE DE SISTEM

Dintre vasculite în patologia omului importanţă primordială au vasculitele de sistem. Drept criteriu pentru evaluarea lor morfologică servesc: 1) tipul reacţiei inflamatorii, care determină caracterul vasculitei; 2) profunzimea leziunii peretelui vascular; 3) topografia şi gradul de răspândire a modificărilor în aparatul circulator; 4) caracterul patologiei organice legate de afectarea vaselor.

În funcţie de tipul reacţiei inflamatorii, predominarea modificărilor alterativ-exsudative sau productive deosebim vasculite *necrotice* (distructive), *distructiv-productive, productive,* evidenţiindu-se cele *granulomatoase.* Ţinând cont de profunzimea leziunii peretelui vascular, adică de antrenarea în procesul inflamator a intimei, mediei şi adventiţiei, se distinge *endovasculita, mezovasculita şi perivasculita,* iar în caz de combinare a leziunilor tunicilor – *endomezovasculita şi panvasculita.* Majoritatea covârsitoare a vasculitelor de sistem se caracterizează prin lezarea tuturor tunicilor peretelui vascular cu evoluţie în scleroză şi calcinoză, ceea ce în unele cazuri duce la stenoza pronunţată a lumenului, chiar până la obliterarea lui, în altele – la dezvoltarea anevrismului.

Topografia şi gradul de răspândire a modificărilor în aparatul circulator în vasculitele de sistem sunt cele mai variate – în proces pot fi antrenate vasele de orice calibru şi tip: aorta *(aortită),* arterele *(arterite),* arteriolele *(arteriolite),* capilarele *(capilarite),* venele *(flebite),* vasele limfatice *(limfangite).* Însă în diverse tipuri de vasculită se afectează predominant vasele de anumit calibru: aorta şi ramificaţiile ei principale, arterele de calibru mare, mediu şi mic (de tip elasto-muscular şi muscular), arterele mici şi vasele patului microcirculator, venele.

Modificările din organe şi ţesuturi induse de dezvoltarea vasculitei au un caracter secundar şi sunt reprezentate de infarcte, scleroza macrofocală postinfarct şi microfocală ischemică, atrofia elementelor parenchimatoase, gangrenă, hemoragii. În afară de cele locale se pot observa şi modificări generale, legate de inflamaţia vasului care alimentează un organ sau altul. Astfel, antrenarea în proces a arterelor renale duce la dezvoltarea hipertensiunii renale, a vaselor pulmonare – la hipertensiunea micii circulaţii şi simptomele insuficienţei cardio-pulmonare, a vaselor pielii – la diateza hemoragică.

Etiologia şi patogenia. Etiologia majorităţii covârsitoare a vasculitelor primare de sistem nu este cunoscută. Patogenia vasculitelor de sistem (atât primare, cât şi secundare) e legată de reacţiile imune de hipersensibilitate, care apar la diverşi antigeni. În funcţie de predominarea unui sau altui mecanism de hipersensibilitate vasculitele de sistem se împart în trei grupe: 1) vasculitele de hipersensibilitate de tip imediat; 2) vasculitele de hipersensibilitate de tip întârziat; 3) vasculitele de hipersensibilitate de tip mixt. Dacă rolul principal revine hipersensibilităţii de tip imediat (leziunea imunocomplexă a peretelui vascular), atunci predomină procesele alterative (modificări fibrinoide, până la necroză) şi exsudative (infiltrarea peretelui cu leucocite polimorfonucleare, macrofagi), se dezvoltă vasculitele distructive (necrotice),

mai frecvent arterite necrotice (periarterita nodoasă, sindromul Wegener, granulomatoza alergică, vasculitele în afecţiunile reumatice, "angeitele de hipersensibilitate sporită"). La predominarea hipersensibilităţii de tip întârziat rolul central revine reacţiilor celulare sub formă de infiltrate limfohistiocitare şi formării granuloamelor. Apar vasculitele productive, inclusiv arteritele granulomatoase (boala Takayasu, boala Horton). Vasculitele, condiţionate de hipersensibilitatea de tip imediat şi caracterizate prin modificări distructive, evoluează de obicei acut, iar vasculitele condiţionate de hipersensibilitatea de tip întârziat şi mixt, care au un caracter productiv, granulomatos – subacut şi cronic.

Clasificarea vasculitelor de sistem se face în baza următoarelor criterii [Serov V.V., Kogan A.E., 1982]: etiologia, patogenia, apartenenţa nozologică, caracterul predominant şi gradul de răspândire a reacţiei inflamatorii, tipul morfologic al vaselor lezate, localizarea preponderentă, care condiţionează afectarea anumitor organe (patologia organică); tabloul clinic al maladiei. Totodată trebuie respectat principiul nozologic, în baza căruia vasculitele se împart în primare şi secundare.

CLASIFICAREA VASCULITELOR DE SISTEM

[după Serov V.V. şi Kogan E.A., 1982]

A. VASCULITE PRIMARE

I. Cu afectarea predominantă a aortei şi a ramificaţiilor ei principale şi reacţie gigantocelulară granulomatoasă: aortoarterita nespecifică (boala Takayasu), arterita temporală (boala Horton).

II. Cu afectarea predominantă a arterelor de calibru mediu şi mic şi reacţie distructiv-productivă: 1) periarterita nodoasă; 2) granulomatoza alergică; 3) vasculita necrozantă de sistem; 4) granulomatoza Wegener; 5) sindromul limfatic cu lezarea pielii şi a mucoaselor.

III. Cu afectarea predominantă a arterelor de calibru mic, vaselor sistemului microcirculator şi a venelor: trombangeita obliterantă (boală Burger).

IV. Cu afectarea arterelor de divers calibru – forma mixtă (inclasificabilă).

B. VASCULITE SECUNDARE

V. În bolile infecţioase: 1) sifilitice; 2) tuberculoase; 3) rickettsioase, inclusiv de tifos exantematic; 4) septice; 5) altele.

VI. În afecţiunile de sistem ale ţesutului conjunctiv: 1) reumatice; 2) reumatoide; 3) lupice.

VII. Vasculite "de hipersensibilitate" în: 1) boala serului; 2) purpura Schonlein – Henoch; 3) crioglobulinemia mixtă esenţială; 4) neoformaţiunile maligne.

Printre vasculitele primare de sistem cele mai importante sunt aortoarterita, periarterita nodoasă, granulomatoza Wegener şi trombangeita obliterantă. Vasculitele secundare de sistem sunt descrise în capitolele, consacrate bolilor infecţioase şi reumatice.

Aortoarterita nespecifică

La baza *aortoarteritei nespecifice (boala Takayasu)* stă inflamaţia arterelor de tip elastic – aortei şi porţiunilor proximale ale ramificaţiilor ei, trunchiului arterei pulmonare.

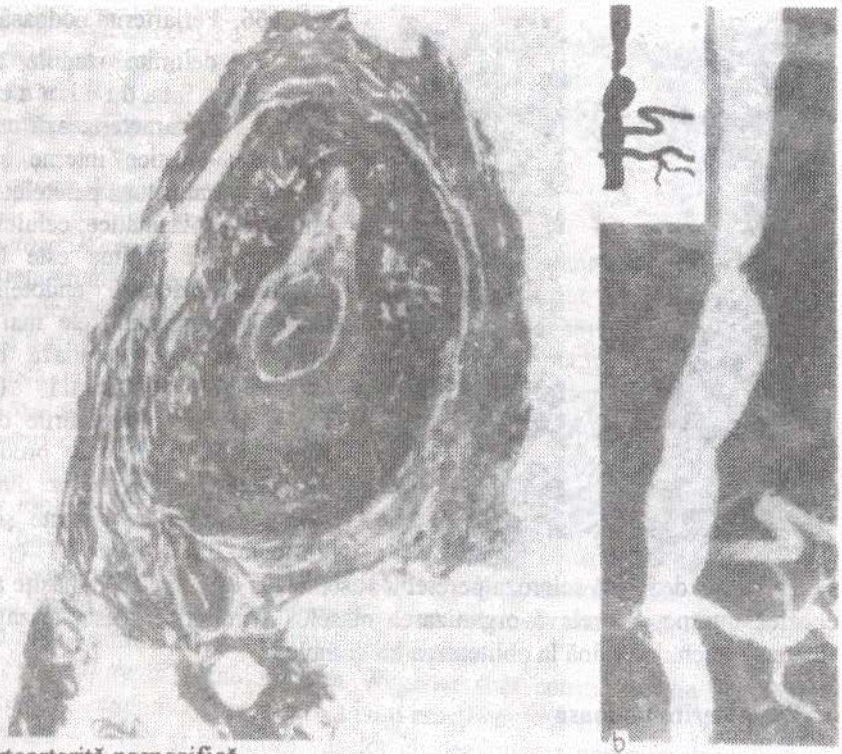


Fig. 165. Aortoarterită nespecifică.

a – aorta; îngroşarea considerabilă a peretelui şi ocluzia lumenului; b – stenoza porţiunii descendente a aortei toracice, stenoza trunchiului celiac şi a ambelor artere renale, ocluzia arterei mezenterice superioare (aortografie, preparatul lui A.V.Pokrovski).

Etiologia şi patogenia. Etiologia nu este elucidată, însă se observă legătura cu diferite boli infecţioase (rickettsioze, reumatism). Joacă rol de asemenea noxele profesionale (intoxicarea cu pesticide, compuşii plumbului, aerosoli de sudare). Patogenia se pune pe seama mecanismelor imunopatologice.

Anatomia patologică. Leziunea se localizează mai ales în regiunea arcului aortei şi a arterelor brahiocefalice (74 %), mai rar în aorta abdominală (42 %) şi toracică (18%), în regiunea bifurcaţiei (18 %) şi în partea ascendentă a arcului (9 %). În proces pot fi antrenate orice ramificaţii ale aortei inclusiv şi arterele coronare ale inimii. La generalizarea procesului modificările inflamatorii se pun în evidenţă şi în pereţii arterelor de calibru mai mic. Vasele au un aspect caracteristic: pereţii sunt îngroşaţi, rigizi, constituiţi din ţesut albicios. Intima poate avea îngroşări ce stenozează lumenul, în care se depistează trombi parietali sau obliteranţi (fig.165). În adventiţie şi ţesutul perivascular sunt pronunţate fenomenele de scleroză, se întâlnesc bombări anevrismale ale peretelui. Leziunea poate fi segmentară sau difuză. În funcţie de tabloul macroscopic se distinge varianta *stenozantă, anevrismală şi deformantă* de aortoarterită nespecifică.

Microscopic se constată leziunea tuturor straturilor peretelui vascular- *panarterită cu reacţie gigantocelulară.* Se observă o succesiune a fazelor reacţiei inflamatorii, care finalizează prin sclerozarea peretelui vascular, ceea ce permite

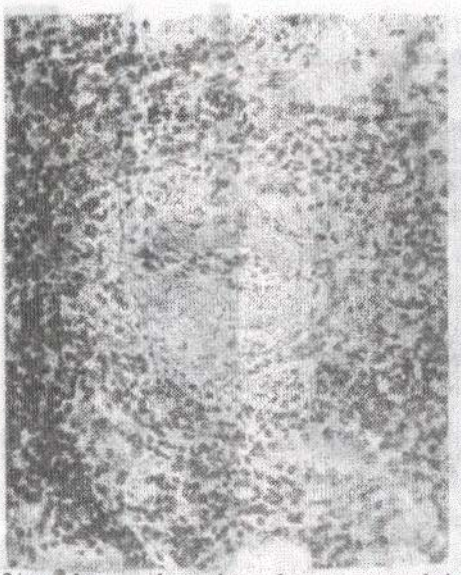


Fig. 166. Periarterită nodoasă.

de a delimita stadiile aortoarteritei nespecifice. Stadiul (acut) precoce se caracterizează prin distrucţia limitantei elastice interne şi infiltrarea tuturor straturilor peretelui cu celule limfoide şi plasmatice; celulele gigante se întâlnesc rar. Intima este îngroşată pe contul proliferării endoteliului şi a trombilor parietali. Cele mai pronunţate modificări se evidenţiază în medie şi adventiţie. În stadiul (subacut) tardiv modificările descrise sunt substituite de reacţia productivă cu formarea granuloamelor din macrofagi, celule epitelioide, gigante şi plasmatice, limfocite. În stadiul (sclerotic) final se dezvoltă scleroza peretelui vascular, în care se văd rămăşiţe ale limitantei elastice interne. Se relevă organizarea maselor trombotice, vascularizaţia mediei şi stenoza lumenului, până la obliterarea lui completă.

Periarterita nodoasă

Periarterita nodoasă (sinonime: periarterita nodoasă clasică, boala Kussmaul-Meyer) este o boală reumatică, caracterizată prin leziunea de sistem a ţesutului conjunctiv al arterelor predominant de calibru mediu şi mic.

Etiologia şi patogenia. Etiologia bolii nu este cunoscută. În patogenie rolul primordial îl joacă mecanismul imunocomplex de afectare a peretelui vascular, finalizat prin necroza fibrinoidă.

Anatomia patologică. Dintre arterele de calibru mic şi mediu cel mai des se afectează arterele renale (90–100%), arterele coronare ale inimii (88–90 %), mezenterice (57–60 %), arterele ficatului şi encefalului (46 %). Mai rar se constată arterite ale musculaturii striate, stomacului, pancreasului, suprarenalelor, nervilor periferici. Uneori în proces sunt antrenate arterele de calibru mare (carotide, subclaviculare, iliace, femurale).

La baza bolii stă *vasculita*, inflamaţia peretelui arterial manifestându-se în acest caz prin substituirea consecutivă a *modificărilor alterative* (necroză fibrinoidă segmentară sau circulară a mediei) prin reacţii celulare exsudative şi proliferative în adventiţie. Inflamaţia finalizează prin scleroză cu formarea unor îngroşări nodulare ale peretelui arterial (periarterita nodoasă, fig.166). În funcţie de faza procesului, depistată de morfolog, în periarterita nodoasă se distinge vasculita *distructivă, distructiv-productivă* şi *productivă.*

Evoluţia periarteritei nodoase poate fi acută, subacută şi cronică ondulantă, ceea ce determină caracterul divers al modificărilor organice. În evoluţia acută şi subacută în organele interne apar focare de *ischemie, infarcte, hemoragii;* în evoluţia cronică ondulantă – *modificări sclerotice* în combinaţie cu cele *distrofico-*

necrotice şi hemoragice, ceea ce duce la insuficienţa funcţională a unor sau altor organe şi sisteme. În r i n i c h i adesea se dezvoltă *glomerulonefrita subacută* (productivă extracapilară) sau *cronică* (mezangială), care duce la nefroscleroză şi la insuficientă renală progresivă.

Granulomatoza Wegener

Granulomatoza Wegener este o vasculită necrozantă de sistem cu granulomatoză şi afectarea preponderentă a arterelor şi venelor de calibru mediu şi mic, precum şi a vaselor patului microcirculator al căilor respiratorii, plămânilor şi rinichilor.

Etiologia şi patogenia. Dezvoltarea bolii este pusă pe seama unui antigen ipotetic, natura căruia încă nu e stabilită. Se presupune că ar avea importanţă agenţii microbieni şi virali, precum şi preparatele medicamentoase, care dispun de proprietăţi antigenice şi haptenice. Factori declanşatori pot fi suprarăcirea, insolaţia, vaccinarea, care adesea precedează debutul afecţiunii. Patogenia e strâns legată de mecanismele imunologice, totodată există argumente în favoarea genezei imunocomplexe a leziunilor vasculare.

Anatomia patologică. Baza morfologică a bolii o constituie: 1) vasculita necrozantă de sistem cu reacţie granulomatoasă; 2) granulomatoza necrozantă predominantă a căilor respiratorii superioare cu antrenarea ulterioară în proces a traheei, bronhiilor şi ţesutului pulmonar; 3) glomerulonefrita.

Modificările vasculare în granulomatoza Wegener sunt constituite din trei faze: alterativă (necrotică), exudativă şi productivă cu o reacţie granulomatoasă pronunţată. În consecinţă apare scleroza şi hialinoza vaselor cu dezvoltarea anevrismelor cronice sau stenozei, până la obliterarea completă a lumenului. În arterele de calibru mediu (de tip muscular) mai frecvent se pune în evidenţă endarterita, în arterele de calibru mic– panarterita. Permanent se afectează vasele patului microcirculator, se dezvoltă arteriolite, capilarite şi flebite productive şi distructiv-productive. Tocmai afectarea acestor vase stă la baza formării granuloamelor, care se contopesc, generând câmpuri de ţesut granulomatos, supus necrozei.

Granulomatoza necrozantă la început se depistează în regiunea căilor respiratorii superioare, fiind însoţită de tabloul rinofaringitei, deformării în formă de şa a nasului, highmoritei, frontitei, etmoiditei, anginei, stomatitei, laringitei, otitei. Patognomonică este inflamaţia purulentă cu formarea ulceraţiilor şi hemoragiilor. În unele cazuri aceste simptome sunt unica manifestare a afecţiunii – f o r m a l o c a l i z a t ă de granulomatoză Wegener. În caz de progresare se dezvoltă f o r m a g e n e r a l i z a t ă, în care granulomatoza necrozantă se depistează în trahee, bronhii, ţesutul pulmonar, unde se dezvoltă procese ulcero-necrotice, focare de bronhopneumonie. În afară de căile respiratorii, granuloamele se pot depista de asemenea în rinichi, piele, ţesuturile articulaţiilor, ficat, splină, cord şi alte organe. Leziunile granulomatoase sfârşesc prin dezvoltarea sclerozei şi deformarea organelor.

Glomerulonefrita este un semn caracteristic al granulomatozei Wegener. Mai frecvent este reprezentată de forma mezangioproliferativă sau mezangiocapilară cu necroza fibrinoidă a anselor capilare şi a arteriolelor glomerulare şi cu reacţie extracapilară (formarea "semilunelor" caracteristice).

În majoritatea covârşitoare a cazurilor se observă combinarea leziunilor c ă i l o r r e s p i r a t o r i i s u p e r i o a r e, p l ă m â n i l o r ş i r i n i c h i l o r.

Trombangeita obliterantă

Trombangeita obliterantă (boala Winiwarter – Buerger) este o vasculită de sistem, în care leziunea predominantă a arterelor şi venelor de calibru mic ale extremităţilor inferioare duce la ocluzia acestor vase.

Etiologia şi patogenia. Cauzele bolii, ca şi mecanismul dezvoltării ei, nu sunt stabilite. Importanţă incontestabilă are fumatul. Sunt afectaţi mai frecvent bărbaţii în vârstă de până la 40 ani.

Anatomia patologică. Predomină afectarea venelor extremităţilor inferioare, se dezvoltă preponderent endo-, mezo- şi periflebita productivă, la care se asociază tromboza cu obliterarea lumenului vaselor. În arterele extremităţilor inferioare, afectate într-o măsură mai mică în comparaţie cu venele, se dezvoltă modificări similare – endo-, mezo- şi periarterita productivă. Vasele capătă aspect de cordoane fibroase groase cu îngroşare segmentară a pereţilor.

Se disting stadiile: acută, subacută şi cronică ale bolii. Pentru s t a d i u l a c u t e caracteristică dezvoltarea trombovasculitei alterativ-exsudative şi alterativ-productive. La modificările alterative se asociază infiltrarea peretelui vascular şi a ţesutului perivascular cu leucocite polimorfonucleare, ceea ce cauzează distrugerea limitantei elastice interne, iar uneori şi formarea microabceselor. În s t a d i u l s u b a c u t predomină reacţia tisulară productivă. În pereţii vaselor se pun în evidenţă infiltrate limfohistiocitare, semne de vascularizare excesivă şi de organizare precoce a trombilor. Deosebit de tipică este formarea granuloamelor, care se depistează, de obicei, în medie şi în jurul fragmentelor necrozate ale limitantei elastice interne, cât şi în masele trombotice. Granuloamele se aseamănă cu oleogranuloamele sau cu granuloamele tuberculoase. În s t a d i u l c r o n i c predomină semnele de organizare a trombilor, ceea ce duce la obliterarea completă a lumenului vasului. Organizarea trombilor se poate însoţi de canalizarea şi petrificarea lor.

E posibilă generalizarea trombangeitei cu antrenarea în proces a vaselor cordului şi encefalului, cea ce duce la dezvoltarea infarctelor.

Evoluţia bolii e cronică şi ondulantă, în final adesea se complică cu gangrena extremităţilor.

AFECŢIUNILE DE SISTEM ALE ŢESUTULUI CONJUNCTIV (BOLILE REUMATICE)

Afecţiunile de sistem ale ţesutului conjunctiv în prezent sunt numite *boli reumatice*. Până nu demult se numeau boli de colagen (Klemperer P., 1942), ceea ce nu reflectă esenţa lor. În bolile reumatice se afectează tot sistemul ţesutului conjunctiv şi aparatul circulator în legătură cu tulburarea homeostazei imunologice (boli ale ţesutului conjunctiv cu dereglări imune). Acest grup de afecţiuni include reumatismul, artrita reumatoidă, boala Behterev, lupusul eritematos diseminat, sclerodermia sistemică, periarterita nodoasă, dermatomiozita.

Leziunea ţesutului conjunctiv în bolile reumatice se manifestă sub formă de d e z o r g a n i z a r e e v o l u t i v ă d e s i s t e m şi e constituită din 4 faze: intumescenţă mucoidă, modificări fibrinoide, reacţii celulare inflamatorii şi scleroză. Însă fiecare boală are particularităţile sale clinico-morfologice condiţionate de localizarea preponderentă a modificărilor într-un anumit organ sau ţesut. Evoluţia este c r o n i c ă şi o n d u l a n t ă.

Etiologia bolilor reumatice este studiată insuficient. Cea mai mare atenţie se acordă infecţiei (virusul), factorilor genetici, care determină dereglările homeostazei imunologice, influenţei unui şir de factori fizici (răceala, insolaţia) şi a medicamentelor (intoleranţă medicamentoasă).

Baza patogenică a bolilor reumatice o constituie reacţiile imunopatologice – reacţiile de hipersensibilitate de tip imediat şi tardiv.

REUMATISMUL

Reumatismul (boala Sokolski – Bouillaud) este o boală infecto-alergică cu afectarea preponderentă a cordului şi vaselor, evoluţie ondulantă, cu perioade de acutizare (puseuri) şi remisiune. Alternarea puseurilor şi a remisiunilor se poate prelungi multe luni şi chiar ani; uneori reumatismul capătă o evoluţie latentă.

Etiologia. Este dovedit rolul streptococului hemolitic – β din grupul A în apariţia şi dezvoltarea bolii, precum şi a sensibilizării organismului de către streptococ (recidivele anginei). Prezintă importanţă şi factorii genetici şi de vârstă (reumatismul este o boală poligenic moştenită).

Patogenia. În reumatism apare un răspuns imun complex şi divers (reacţii de hipersensibilitate de tip imediat şi tardiv) la mulţimea de antigeni ai streptococului. Rolul principal se atribuie anticorpilor, care dau o reacţie încrucişată cu antigenii streptococului şi antigenii ţesuturilor cordului, precum şi reacţiilor imune celulare. Unii fermenţi ai streptococului exercită o influenţă proteolitică asupra ţesutului conjunctiv şi contribuie la scindarea complexelor glicozaminoglicanilor cu proteinele din substanţa fundamentală a ţesutului conjunctiv. Ca rezultat al răspunsului imun la componenţii streptococului şi la produsele dezintegrării ţesuturilor proprii în sângele bolnavilor apare un spectru larg de anticorpi şi complexe imune, se creează premise pentru dezvoltarea proceselor autoimune. Reumatismul capătă caracter de boală continuu-recidivantă cu trăsături de autoagresivitate.

Morfogeneza. Baza structurală a reumatismului o constituie dezorganizarea evolutivă de sistem a ţesutului conjunctiv, lezarea vaselor, îndeosebi a patului microcirculator, şi procesele imunopatologice. Toate aceste procese ating cel mai înalt grad de manifestare în ţesutul conjunctiv al cordului (substanţa fundamentală a endocardului valvular şi parietal şi într-un grad mai mic a foiţelor pericardului), unde pot fi urmărite toate fazele de dezorganizare ale ţesutului conjunctiv: intumescenţa mucoidă, modificările fibrinoide, reacţiile celulare inflamatorii şi scleroza.

Intumescenţa mucoidă (fig. 30, planşă color) este o fază de dezorganizare superficială şi reversibilă a ţesutului conjunctiv şi se caracterizează printr-o reacţie metacromatică accentuată pentru glicozaminoglicani (preponderent pentru acidul hialuronic), precum şi prin hidratarea substanţei fundamentale.

Modificările fibrinoide (intumescenţa şi necroza) reprezintă o fază de dezorganizare profundă şi ireversibilă: în caz de asociere a intumescenţei mucoide se constată omogenizarea fibrelor colagene şi îmbibarea lor cu proteine plasmatice, inclusiv şi cu fibrină.

Reacţiile celulare inflamatorii se manifestă prin formarea în primul rând a *granulomului reumatic specific.* Constituirea granulomului începe din momentul modificărilor fibrinoide şi se caracterizează iniţial prin acumularea în focarul leziunii

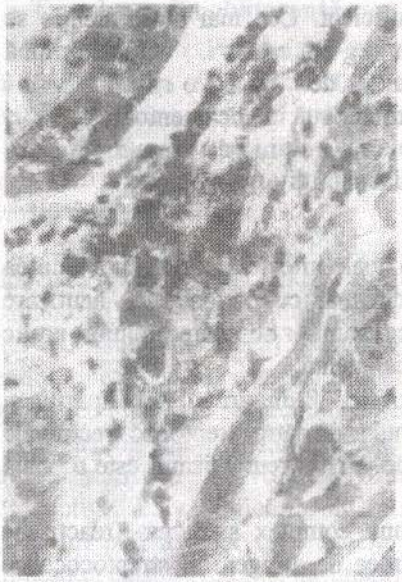


Fig. 167. Granulom reumatic "florid".

din ţesutul conjunctiv a macrofagilor, care se transformă în celule mari cu nucleele hipercrome. Apoi aceste celule încep a se orienta în jurul maselor de fibrinoid. În citoplasma celulelor creşte conţinutul de ARN şi de granule de glicogen. Ulterior se formează granulomul reumatic tipic caracterizat prin amplasarea în palisadă sau în formă de evantai a celulelor în jurul maselor de fibrinoid, localizate în centru (fig.167). Macrofagii iau parte activă la resorbţia fibrinoidului, dispunând de un înalt potenţial fagocitar. Ei pot fixa imunoglobulinele. Cranuloamele reumatice, constituite din astfel de macrofagi mari, se numesc *"floride"* sau *"mature"* (vezi fig.167). Mai târziu celulele granulomului încep a se alungi, printre ele apar fibroblaşti, masele fibrinoide devin tot mai puţine – se formează granulomul *"ofilit"* sau involutiv.

În consecinţă fibroblaştii substituie celulele granulomului, în acesta apar fibre agrentafine, iar apoi colagene, fibrinoidul se resoarbe complet; granulomul capătă caracter *cicatrizant*. Ciclul de dezvoltare al granulomului constituie 3-4 luni.

În toate fazele de dezvoltare granuloamele reumatice sunt înconjurate de limfocite şi plasmocite. Probabil că limfochinele eliminate de limfocite activează fibroblaştii, ceea ce contribuie la fibroplazia granulomului. Procesul de morfogeneză a nodulului reumatic a fost descris de Aschoff (1904) şi mai târziu mai detaliat de V.T.Talalaev (1921), de aceea nodulul reumatic poartă denumirea de *granulomul Aschoff-Talalaev*.

Granuloamele reumatice se formează în ţesutul conjunctiv al endocardului valvular şi parietal, al miocardului, epicardului, adventiţiei vaselor. Într-o formă redusă se întâlnesc în ţesutul conjunctiv periamigdalian, periarticular şi intermuscular.

În afară de granuloame, în reumatism se observă *reacţii celulare nespecifice*, care au un caracter difuz sau focal. Ele sunt reprezentate de infiltrate limfohistiocitare interstiţiale în organe. Reacţii tisulare nespecifice sunt *vasculitele* din sistemul patului microcirculator. *Scleroza* este faza finală de dezorganizare a ţesutului conjunctiv. Ea are caracter de sistem, fiind mai pronunţată în învelişurile cordului, în pereţii vaselor şi în membranele seroase. De cele mai multe ori scleroza în reumatism se dezvoltă în urma proliferaţiilor celulare şi a granuloamelor *(scleroza secundară)*, în cazuri mai rare – datorită modificării fibrinoide a ţesutului conjunctiv *(hialinoză, "scleroză primară")*.

Anatomia patologică. Cele mai caracteristice modificări în reumatism se dezvoltă în cord şi vase.

În c o r d modificări distrofice şi inflamatorii pronunţate se dezvoltă în ţesutul conjunctiv din toate straturile lui şi miocardul contractil. Ele şi determină tabloul clinico-morfologic al bolii.

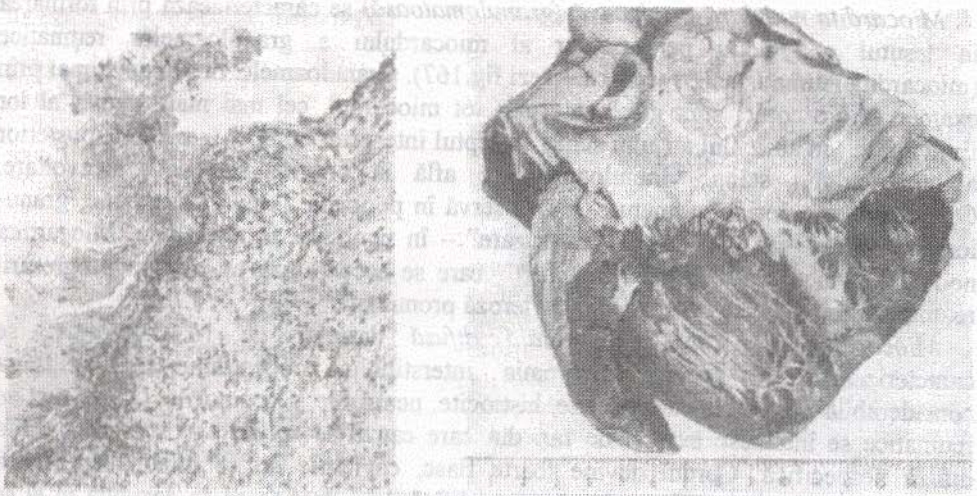


Fig. 168. Endocardită verucoasă acută.

Fig. 169. Endocardită verucoasă recurentă.

Endocardita – inflamația endocardului – este una din manifestările elocvente ale reumatismului. După localizare se distinge endocardita *valvulară, cordală și parietală*. Cele mai pronunțate modificări se dezvoltă în cuspidele valvulei mitrale sau aortice. Afectarea izolată a valvulelor inimii drepte se observă foarte rar și doar în prezența endocarditei valvulelor inimii stângi.

În endocardita reumatică se constată modificări distrofice și necrobiotice ale endoteliului, intumescență mucoidă și fibrinoidă, precum și necroza carcasei conjunctive a endocardului, proliferarea celulară (granulomatoza) în grosimea endocardului și trombogeneza pe suprafața lui. Combinarea acestor procese poate fi diferită, ceea ce permite de a deosebi câteva forme de endocardită. Se disting 4 forme de endocardită valvulară reumatică [A.I.Abrikosov, 1947]: 1) difuză sau valvulită; 2) verucoasă acută; 3) fibroplastică; 4) verucoasă-recurentă.

Endocardita difuză, sau valvulita (după V.T.Talalaev), se caracterizează prin leziunea difuză a cuspidelor valvulelor, dar fără modificarea endoteliului și depozite trombotice. *Endocardita verucoasă acută* e însoțită de lezarea endoteliului și formarea pe marginea de contact a valvelor (pe locul leziunii endoteliului) a depozitelor trombotice în formă de veruce (fig.168). *Endocardita fibroplastică* se dezvoltă ca o consecință a acestor două forme precedente de endocardită în caz de predispozanță deosebită a procesului la fibroză și cicatrizare. *Endocardita verucoasă-recurentă* se caracterizează prin dezorganizarea repetată a țesutului conjunctiv al valvulelor, modificarea endoteliului lor și depozitări trombotice pe fondul sclerozei și a îngroșării cuspidelor (fig.169).Consecințe ale endocarditei sunt scleroza și hialinoza endocardului, ceea ce duce la îngroșarea lui și deformarea valvulelor, adică la dezvoltarea viciului cardiac (vezi *Valvulopatiile cardiace dobândite*).

Miocardita este inflamația miocardului, întâlnită permanent în reumatism. Se disting 3 forme ale acesteia: 1) nodulară productivă (granulomatoasă); 2) exsudativă interstițială difuză; 3) exsudativă interstițială de focar.

Miocardita nodulară productivă (granulomatoasă) se caracterizează prin formarea în ţesutul conjunctiv perivascular al miocardului a granuloamelor reumatice (miocardită reumatismală specifică – vezi fig.167). Granuloamele, depistate numai prin examen microscopic, sunt dispersate prin tot miocardul, cel mai mare număr al lor fiind întâlnit în auricului atriului stâng, în septul interventricular şi în peretele posterior al ventriculului stâng. Granuloamele se află la diferite stadii de dezvoltare. Granuloamele "floride" ("mature") se observă în perioada de puseu reumatic, granuloame "ofilite" sau "în curs de cicatrizare" – în perioada de remisiune. Miocardita nodulară induce *scleroza perivasculară,* care se accentuiază pe măsura progresării reumatismului şi poate duce la cardioscleroză pronunţată.

Miocardita exsudativă interstiţială difuză descrisă de M.A.Skvorţov, se caracterizează prin edem, hiperemia interstiţiului miocardului şi infiltraţia considerabilă a acestuia cu limfocite, histiocite, neutrofile şi eozinofile. Granuloamele reumatice se întâlnesc extrem de rar, din care cauză se vorbeşte despre miocardita difuză nespecifică. Cordul devine foarte flasc, cavităţile lui se dilată, capacitatea contractilă a miocardului în legătură cu modificările distrofice ce se dezvoltă în el se dereglează brusc. Această formă de miocardită reumatismală se întâlneşte în copilărie şi foarte repede se poate solda cu decompensare şi moartea bolnavului. În caz de evoluţie favorabilă în miocard se dezvoltă *cardioscleroza difuză.*

Miocardita exsudativă interstiţială de focar se caracterizează printr-o infiltraţie de focar neînsemnată a miocardului cu limfocite, histiocite şi neutrofile. Granuloame se formează rar. Această formă de miocardită se observă în evoluţia latentă a reumatismului.

În toate formele de reumatism se întâlnesc focare de alterare şi necrobioză a celulelor musculare ale cordului. Astfel de modificări ale miocardului contractil pot deveni cauza decompensării chiar şi în cazurile cu o activitate minimă a procesului reumatic.

Pericardita are caracter *seros, sero-fibrinos* sau *fibrinos* şi adesea sfârşeşte cu formarea aderenţelor. E posibilă o b l i t e r a r e a cavităţii pericardului şi calcificarea ţesutului conjunctiv neoformat (c o r d "în c u i r a s ă").

În caz de combinare a endo- şi miocarditei avem *cardită reumatismală,* iar la combinarea endo-, mio- şi pericarditei – *pancardită reumatismală.*

V a s e l e de divers calibru, mai cu seamă ale patului microcirculator, sunt antrenate permanent în procesul patologic. Apar *vasculite reumatice* – arterite, arteriolite şi capilarite. În artere şi arteriole apar modificări fibrinoide ale pereţilor, uneori tromboza. Capilarele se circumscriu cu manşoni din celule adventiţiale în curs de proliferare. Cea mai pronunţată este proliferarea celulelor endoteliale, care se descuamează. Un asemenea tablou al *endoteliozei reumatismale* este caracteristic pentru faza activă a bolii. Permiabilitatea capilarelor creşte brusc. Vasculitele în reumatism au caracter de sistem, adică pot fi observate în toate organele şi ţesuturile (fig.170, p.311). Vasculita reumatismală induce *scleroza vaselor* (arterioscleroza, arteriolоscleroza, capilaroscleroza).

Afectarea a r t i c u l a ţ i i l o r – p o l i a r t r i t a – este considerată una din manifestările permanente ale reumatismului. Actualmente ea se întâlneşte la 10-15% din bolnavi. În cavitatea articulaţiei apare exsudat sero-fibrinos. Membrana sinovială e hiperemiată, în faza acută în ea se observă intumescenţă mucoidă, vasculite, prolifera-

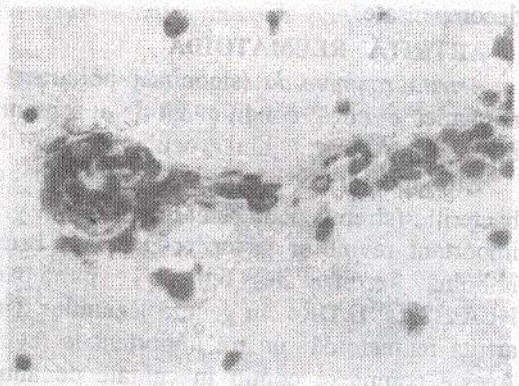


Fig. 170. Capilarita şi arteriolita encefalului în reumatism.

rea sinoviocitelor. Cartilajul articular de regulă se păstrează. Deformări de obicei nu au loc. În ţesuturile periarticulare, pe parcursul tendoanelor ţesutul conjunctiv se poate supune dezorganizării cu reacţie celulară granulomatoasă. Apar noduli mari, fenomen caracteristic pentru forma *nodoasă a reumatismului*. Nodulii sunt constituiţi dintr-un focar de necroză fibrinoidă, circumscris de un burelet din celule mari de tip macrofagic. Cu timpul aceşti noduli se resorb şi pe locul lor rămân cicatrice mici.

Afectarea sistemului nervos se dezvoltă în legătură cu vasculitele reumatismale (vezi fig.170) şi se poate manifesta prin modificări distrofice din partea celulelor nervoase, focare de distrucţie a ţesutului nervos şi hemoragii. Modificările de acest fel pot domina în tabloul clinic, ceea ce se observă mai frecvent la copii – *forma cerebrală a reumatismului (chorea minor)*.

În puseul reumatic se observă modificări inflamatorii din partea învelişurilor seroase *(poliserozită reumatică)*, rinichilor *(glomerulonefrită reumatismală de focar* sau *difuză)*, plămânilor cu afectarea vaselor şi a interstiţiului *(pneumonie reumatismală)*, muşchilor scheletali *(reumatism muscular)*, pielii sub formă de edem, vasculite, infiltraţie celulară *(eritem nodos)*, glandelor endocrine, unde se dezvoltă modificări distrofice şi atrofice.

În organele sistemului imun se constată hiperplazia ţesutului limfoid şi transformare plasmocelulară, ceea ce reflectă starea de imunitate încordată şi denaturată (autoimunizare) în reumatism.

Formele clinico-anatomice. În funcţie de predominarea manifestărilor clinico-morfologice ale bolii se deosebesc (într-o anumită măsură condiţionat) următoarele forme de reumatism descrise deja mai sus: 1) cardiovasculară; 2) poliarticulară; 3) nodoasă; 4) cerebrală.

Complicaţiile reumatismului sunt legate de afectarea cordului. Endocardita poate sfârşi cu leziuni valvulare cardiace. Endocardita verucoasă poate deveni sursa tromboembolieivaselor marei circulaţii, din care cauză apar infarcte în rinichi, splină, retină, focare de ramolisment în encefal, gangrena extremităţilor etc. Dezorganizarea reumatică a ţesutului conjunctiv duce la scleroză, deosebit de pronunţată în cord. O complicaţie a reumatismului pot fi procesele aderenţiale din cavităţi (obliterarea cavităţii pleurei, pericardului etc).

Moartea în reumatism poate surveni în timpul puseului prin complicaţii tromboembolice, dar mai frecvent bolnavii mor din cauza valvulopatiei cardiace decompensate.

ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Artrita reumatoidă (sinonime: poliartrită infecţioasă, infect-artrită) este o boală reumatică cronică, condiţionată de dezorganizarea evolutivă a ţesutului conjunctiv al învelişurilor şi cartilajului articulaţiilor, care duce la deformarea lor.

Etiologia şi patogenia. Se presupune că în apariţia afecţiunii au importanţă bacteriile (streptococul hemolitic – β din grupul B), virusurile, micoplasma. Un rol important revine şi factorilor genetici. Este cunoscut, că de artrită reumatoidă se îmbolnăvesc mai ales femeile – purtătoarele de antigen al histocompatibilităţii HLA/B27 şi D/DR4. În geneza leziunilor tisulare – atât locale, cât şi de sistem – din artrita reumatoidă un rol important le revine complexelor imune macromoleculare. Aceste complexe conţin în calitate de antigen IgG, iar în calitate de anticorp – imunoglobuline din diferite clase (IgM, IgG, IgA), denumite *factor reumatoid.*

Factorul reumatoid se elaborează atât în membrana sinovială (el se depistează în lichidul sinovial, sinoviocite şi în celulele ce infiltrează ţesuturile articulaţiei), cât şi în ganglionii limfatici (factorul reumatoid al complexelor imune circulante). Modificările ţesuturilor articulare în mare măsură sunt legate de factorul reumatoid sintetizat local în membrana sinovială, care se referă preponderent la IgG. El este fixat de fragmentul-Fc al imunoglobulinei – antigen, ceea ce duce la formarea complexelor imune, care activează complementul şi chimiotactismul neutrofilelor. Aceste complexe reacţionează cu monocitele şi macrofagii, activează sinteza prostaglandinelor şi a interleuchinei I, care stimulează eliminarea de către celulele membranei sinoviale a colagenazei, accentuând leziunea ţesuturilor.

Complexele imune, care conţin *factorul reumatoid* şi *circulă în sânge,* sedimentându-se pe membranele bazale ale vaselor, în celule şi ţesuturi, fixează complementul activat şi provoacă inflamaţia. Sunt afectate în primul rând vasele patului microcirculator *(vasculită).* În afară de reacţii imune umorale, în artrita reumatoidă au importanţă şi *reacţiile de hipersensibilitate de tip* întârziat, mai accentuate în membrana sinovială.

Anatomia patologică. Modificările iau naştere în ţesuturile articulaţiilor şi în ţesutul conjunctiv al altor organe.

În articulaţii procesele de dezorganizare a ţesutului conjunctiv se depistează în ţesutul periarticular şi în capsula articulaţiilor mici ale mâinilor şi picioarelor, de obicei antrenând atât extremităţile superioare, cât şi cele inferioare. Deformarea survine la început în articulaţiile mici, apoi şi în cele mari, mai ales a genunchiului.

În ţesutul conjunctiv periarticular iniţial se observă intumescenţă mucoidă, arteriolite şi arterite. Apoi survine necroza fibrinoidă, în jurul focarelor de necroză fibrinoidă apar reacţii celulare: acumulări de histiocite mari, macrofagi, celule gigante de resorbţie. În cele din urmă pe locul dezorganizării ţesutului conjunctiv se dezvoltă ţesut conjunctiv fibrilar matur cu vase cu pereţii groşi. La acutizarea afecţiunii aceleaşi modificări apar în focarele de scleroză. Focarele

descrise de necroză fibrinoidă se numesc *noduli reumatoizi* (fig.171). Ei apar de obicei în regiunea articulațiilor mari cu aspect de formațiuni dense ce ating dimensiunile unei nuci. Ciclul lor de dezvoltare de la apariția intumescenței mucoide până la formarea cicatricei ocupă 3–5 luni.

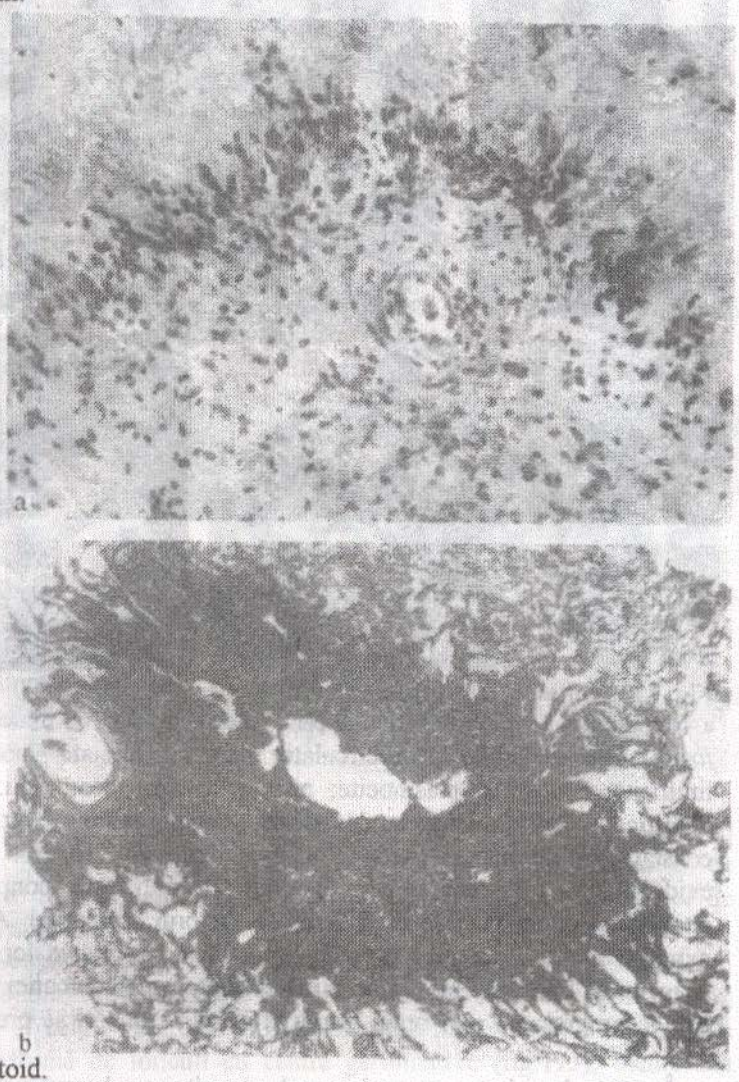


Fig. 171. Nodul reumatoid.
a – necroză fibrinoidă în țesutul periarticular cu reacție celulară la periferie; b – nodul reumatoid în țesutul pulmonar cu necroză și dezintegrare în centru.

În membrana sinovială inflamația apare în termenii precoci ai afecțiunii: ia naștere sinovita (fig.172, p.314), cea mai importantă manifestare morfologică a bolii. În dezvoltarea ei se deosebesc trei stadii.

În primul stadiu al sinovitei în cavitatea articulației se acumulează un lichid tulbure; membrana sinovială se tumefiază, devine hiperemiată, opacă. Cartilajul articular persistă, deși în el pot apărea câmpuri lipsite de celule și fisuri mici. Vilozitățile sunt edematiate, în stromă depistându-se sectoare de intumescență mucoidă

şi fibrinoidă, uneori până la necroza unor vilozităţi. Astfel de vilozităţi se detaşează în lumenul articulaţiei, din ele formându-se mulage dense – aşa-numiţii *corpusculi rizi-*

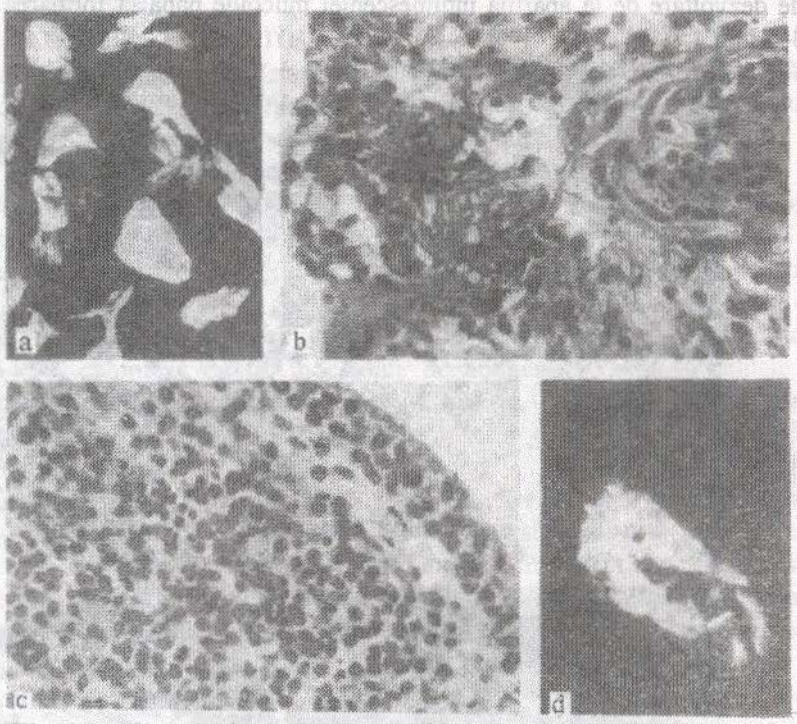


Fig. 172. Sinovită în artrita reumatoidă.
a – corpusculi riziformi; b – sinovită; c – plasmocitele infiltratului; d – fixarea IgG în peretele arteriolei.

formi. Vasele patului microcirculator sunt hiperemiate, înconjurate de macrofagi, limfocite, neutrofile, plasmocite; pe alocuri apar hemoragii. În pereţii fibrinoid – modificaţi ai arteriolelor se depistează imunoglobuline. Într-un şir de vilozităţi se constată proliferarea sinoviocitelor. În citoplasma celulelor plasmatice se pune în evidenţă factorul reumatoid; în lichidul sinovial creşte conţinutul de neutrofile, în citoplasma unora din ele depistându-se factorul reumatoid. Astfel de leucocite sunt numite *ragocite* (din grec. *ragos* – ciorchine). Formarea lor e însoţită de activarea fermenţilor lizozomilor, care elimină mediatori ai inflamaţiei, contribuind pe această cale la progresarea ei. Primul stadiu al sinovitei uneori se prelungeşte până la câţiva ani.

În a l d o i l e a s t a d i u al sinovitei se observă proliferarea vilozităţilor şi distrugerea cartilajului. Pe marginile extremităţilor articulare ale oaselor treptat apar insulite de ţesut de granulaţie, care în formă de strat – *pannus* (din lat. *pannus* – lambou) se extind pe membrana sinovială şi pe cartilajul articular. Acest proces este deosebit de pronunţat în articulaţiile mici ale mâinilor şi picioarelor. Articulaţiile interfalangiene şi metacarpo-falangiene se supun uşor luxaţiei sau subluxaţiei cu o deviere tipică a degetelor în partea exterioară (ulnară), ceea ce le imprimă mâinilor aspectul unor aripioare de morsă. Modificări similare se observă în articulaţiile şi oasele degetelor extremităţilor inferioare. În articulaţiile mari în acest stadiu se constată o limitare a mobilităţii, îngustarea cavităţii articulare şi osteoporoza epifizelor

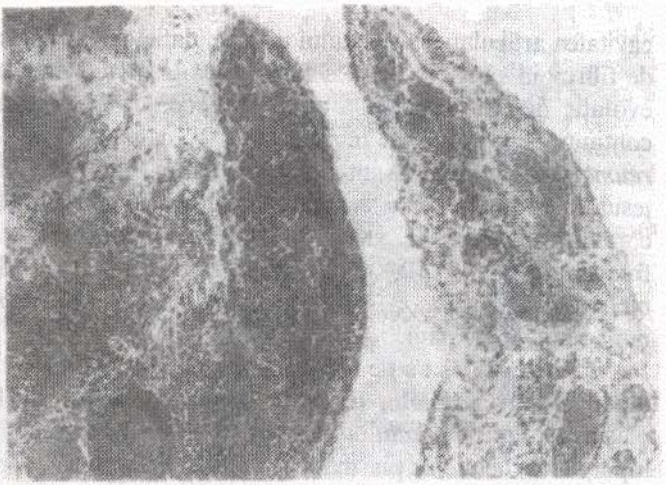


Fig. 173. Sinovită în artrita reumatoidă. Formarea foliculilor limfoizi în grosimea vilozităților.

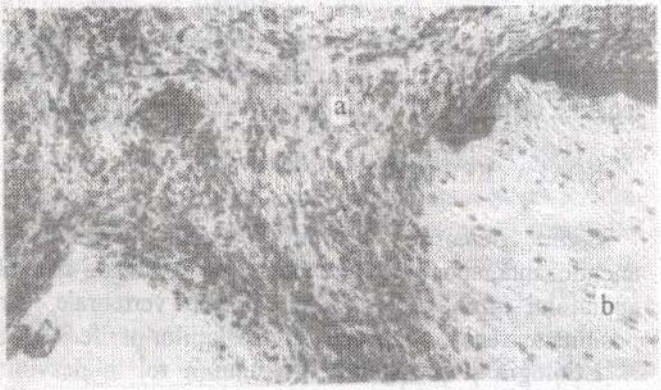


Fig. 174. Artrită reumatoidă. Țesutul de granulație (a) se extinde pe cartilajul articular (b).

oaselor. Se observă îngroșarea capsulei articulațiilor mici, suprafața ei interioară fiind neregulată, neuniform hiperemiată, iar suprafața cartilaginoasă opacă, cartilajul cu leziuni de uzură, fisuri. În articulațiile mari se observă concreșterea suprafețelor de contact ale membranei sinoviale.

La examen microscopic pe alocuri se constată fibroza membranei sinoviale și focare de fibrinoid. O parte din vilozități persistă și proliferează, stroma lor fiind infiltrată cu limfocite și celule plasmatice. În vilozitățile îngroșate apar aglomerări limfoide focale sub formă de foliculi cu centre germinative (fig.173), membrana sinovială devenind organ al imunogenezei, iar în celulele plasmatice din foliculi se depistează factorul reumatoid. Printre vilozități se întâlnesc câmpuri de țesut de granulație, bogat în vase și constituit din neutrofile, plasmocite, limfocite și macrofagi. Țesutul de granulație distruge și substituie vilozitățile, proliferează pe suprafața cartilajului și pătrunde în grosimea lui prin fisuri mici (fig.174). Cartilajul hialin sub influența granulațiilor treptat se efilează, se lizează; suprafața osoasă a epifizei se dezgolește. Pereții vaselor membranei sinoviale sunt îngroșați și hialinizați.

Stadiul trei al sinovitei reumatoide, care se dezvoltă uneori peste 20-30 ani de la debutul bolii, se caracterizează prin apariția *anchilozei fibroase*. Prezența în

cavitatea articulației a țesutului de granulație cu grad diferit de maturizare și a maselor de fibrinoid sunt o dovadă a faptului că în orice stadiu al bolii uneori chiar în caz de evoluție de lungă durată a acesteia, procesul își păstrează activitatea și progresează continuu, finalizând cu invalidizarea bolnavului. *Manifestările viscerale ale artritei reumatoide* de obicei sunt slab pronunțate, fiind reprezentate de modificări din partea țesutului conjunctiv și vaselor patului microcirculator al membranelor seroase, cordului, plămânilor, sistemului imunocompetent și a altor organe. Deosebit de frecvent apar *vasculite și poliserozita*, leziuni renale sub formă de *glomerulonefrită, pielonefrită, amiloidoză*. Mai rar se întâlnesc *noduli reumatoizi și sectoare de scleroză* în miocard și plămâni.

Modificările sistemului imunocompetent se caracterizează prin hiperplazia ganglionilor limfatici, splinei, măduvei oaselor; se constată transformarea plasmocelulară a țesutului limfoid, o corelație directă între gradul de manifestare a hiperplaziei celulelor plasmatice și gradul de activitate a procesului inflamator.

Complicațiile. Complicații ale artritei reumatoide sunt *subluxațiile și luxațiile* articulațiilor mici, *limitarea mobilității, anchilozele fibroase și osoase, osteoporoza*. Cea mai gravă și frecventă complicație este *amiloidoza nefropatică*.

Moartea bolnavilor de artrită reumatoidă survine adesea prin insuficiență renală în legătură cu amiloidoza sau din cauza unor boli asociate – pneumonie, tuberculoză ș.a.

BOALA BEHTEREV

Boala Behterev (sinonime: boala Strümpell-Behterev-Marie, spondilartrita anchilozantă, spondilită reumatoidă) este o boală cronică cu afectarea preponderentă a aparatului osteoligamentar al coloanei vertebrale, care duce la imobilitatea ei; e posibilă antrenarea în proces a articulațiilor periferice și a organelor interne.

Etiologia și patogenia. Un anumit rol în dezvoltarea bolii îi revine factorului infecto-alergic, traumei coloanei vertebrale și în principal – eredității; suferă mai frecvent bărbații, la care în 80-100 % de cazuri se depistează antigenul histocompatibilității HLA-B27. E posibilă autoimunizarea, deoarece antigenul histocompatibilității HLA-B27, întâlnit aproape permanent la bolnavii de spondilartrită anchilozantă, e cuplat cu gena răspunsului imun slab. Aceasta explică eventualitatea reacției imune incomplete și denaturate la acțiunea agenților bacterieni și virali, ceea ce determină dezvoltarea inflamației imune cronice în coloana vertebrală cu transformarea osteoplastică a țesutului ei. Prin răspunsul imun incomplet și denaturat se explică de asemenea dezvoltarea inflamației cronice și a sclerozei în organele interne.

Anatomia patologică. Spondiloartrita anchilopoietică generează modificări distructiv-inflamatorii în țesuturile articulațiilor mici ale coloanei vertebrale, care puțin ce diferă de modificările din artrita reumatoidă. Evoluția de lungă durată a inflamației duce la distrugerea cartilajelor articulare, apariția anchilozelor articulațiilor mici. Țesutul conjunctiv din cavitatea articulațiilor suportă metaplazie osoasă, cu dezvoltarea anchilozelor osoase a articulațiilor, și limitarea mobilității lor. Același proces are loc în discurile intervertebrale, ceea ce duce la imobilitatea completă a coloanei vertebrale. Se dereglează funcțiile cordului și ale plămânilor,

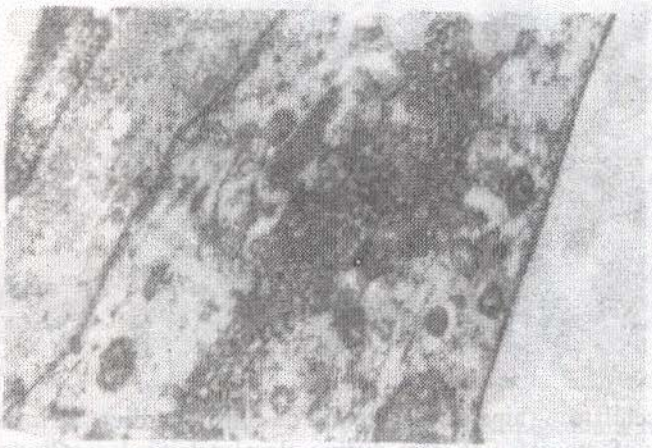


Fig. 175. Lupusul eritematos diseminat. Incluziuni viruliforme în endoteliul capilarului glomerulului renal (investigație electronomicroscopică a bioptatului renal). X 15000.

uneori se dezvoltă hipertensiune pulmonară. Se afectează și organele interne: în aortă, cord, plămâni se observă inflamația cronică și scleroza focală; se dezvoltă amiloidoza cu lezarea preferențială a rinichilor.

LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT

Lupusul eritematos diseminat (LED) (boala Libman-Sacks) este o boală de sistem acută sau cronică a țesutului conjunctiv cu o autoimunizare pronunțată și cu leziuni preferențiale ale pielii, vaselor și rinichilor. Este boala femeilor tinere, care constituie 90 % din cei afectați de această boală. Se pot îmbolnăvi și copii, femei de vârsta înaintată, rareori bărbați.

Etiologia. În prezent s-a dovedit etiologia virală a LED. În celulele endoteliale (fig.175), limfocitele și trombocitele sângelui bolnavilor de LED la examen electronomicroscopic s-au depistat incluziuni viruliforme. La bolnavii de LED și la rudele lor s-au pus în evidență anticorpi limfocitotoxici, marcheri ai infecției virale persistente, și anticorpi față de ARN bispiral (viral). Mai mult ca atât, în LED se relevă titruri înalte de anticorpi circulanți față de virusurile rujeolei, rubeolei, paragripei și alte ARN-virusuri din grupul paramixovirusurilor. Nu se exclude posibilitatea dezvoltării secundare a infecției virale în LED pe fond de imunodeficiență celulară. Un rol deosebit are predispozanța ereditară.

Patogenia. Dezvoltarea bolii e condiționată de tulburarea reglării imunității umorale și celulare, slăbirea controlului celular – T din cauza afectării limfocitelor-T de către virus. Investigațiile clinice, de laborator și imunomorfologice au demonstrat, că în LED are loc sensibilizarea organismului de către componenții nucleelor celulare (ADN). În mecanismul declanșator al dereglărilor imune joacă rol nu numai virusurile, dar și insolația, factorii ereditari. Reacțiile imune umorale sunt favorizate de prezența în plasma sanguină a unui spectru larg de autoanticorpi la diverși componenți ai nucleului și citoplasmei (față de ADN, ARN, histone, nucleoproteide), la eritrocite, limfocite, trombocite, dar mai ales față de ADN nativ. În sânge apare un număr mare de complexe imune, care provoacă în țesuturi inflamație și necroză fibrinoidă (manifestări ale hipersensibilității de tip imediat). Acțiunea patogenă a reacțiilor imune

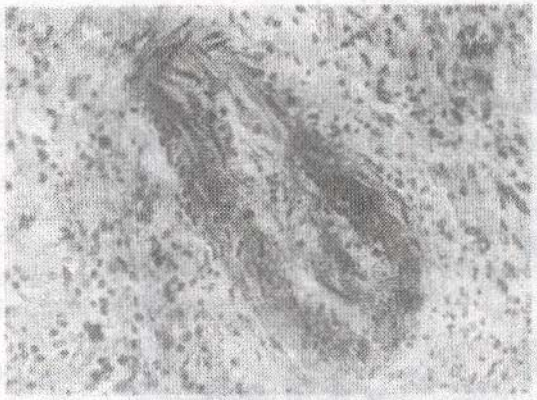


Fig. 176. Necroză fibrinoidă a arterei de calibru mic în lupusul eritematos diseminat.

celulare (hipersensibilitate de tip tardiv) e reprezentată de infiltratele limfomacrofagice, care distrug elementele tisulare. Graţie tratamentului LED capătă o evoluţie mai lentă şi benignă.

Anatomia patologică. Modificări în LED se disting printr-o mare diversitate. Afecţiunea poartă un caracter generalizat pronunţat, de aici polimorfismul ei clinic şi morfologic neobişnuit, care creează mari dificultăţi în diagnostic. Modificările, decelate la necropsia defunctului, nu au careva semne caracteristice. Diagnosticul morfologic se stabileşte de obicei după totalitatea semnelor morfologice şi a datelor examenului clinic. Doar tabloul microscopic permite de a releva semnele caracteristice acestei boli. Cele mai pronunţate modificări se constată în ţesutul conjunctiv lax (subcutanat, periarticular, intermuscular), în cord, rinichi şi în organele sistemului imunocompetent.

Modificările tisulare şi celulare pot fi divizate în 5 grupe. La primul grup se referă modificările necrotice şi distrofice ale ţesutului conjunctiv. Se observă toate stadiile de dezorganizare evolutivă a ţesutului conjunctiv, modificări fibrinoide şi necroza pereţilor vaselor sanguine de calibru mic (fig.176), mai cu seamă a patului microcirculator. Fibrinoidul în LED are particularităţile sale: el conţine o cantitate mare de proteină nucleică dezintegrată şi blocuri de cromatină.

Al doilea grup de modificări tisulare în LED este reprezentat de *inflamaţia interstiţială subacută* a tuturor organelor, inclusiv şi a sistemului nervos, cu antrenarea în proces a vaselor patului microcirculator *(capilarite, arteriolite, venulite)*. Printre celulele infiltratului inflamator predomină limfocitele, macrofagii, plasmocitele. Procese inflamatoare de diversă intensitate apar şi în membranele seroase (poliserozită).

Al treilea grup îl constituie modificările cu caracter sclerotic generate de modificările din grupul întâi şi doi. Scleroza adesea se combină cu manifestările recente ale dezorganizării ţesutului conjunctiv şi vasculite, ceea ce denotă o acutizare a afecţiunii. Semne caracteristice ale LED sunt *scleroza "bulbară" periarterială din splină* (fig.177, p.319).

Al patrulea grup e reprezentat de modificările sistemului imunocompetent. În măduva oaselor, ganglionii limfatici, splină se depistează aglomerări de limfocite şi celule plasmatice, care produc imunoglobuline. Se întâlneşte

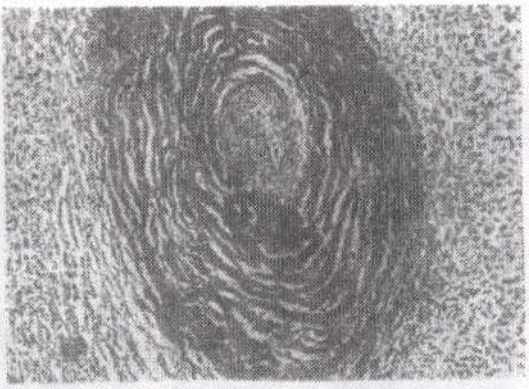


Fig. 177. Scleroză "bulbară" periarterială în splină în lupusul eritematos diseminat.

hiperplazia timusului cu foliculi limfoizi. Se observă o hiperactivitate fagocitară a macrofagilor. În splină şi în ganglionii limfatici apar precipitate proteice, ca rezultat al disproteinozei.

La al c i n c i l e a g r u p de modificări se referă patologia nucleului, observată în celulele tuturor organelor şi ţesuturilor, dar mai cu seamă în ganglionii limfatici. Configuraţia nucleelor se păstrează, însă ele treptat pierd ADN-ul şi la coloraţia cu coloranţi nucleici devin palizi. La necroza celulei nucleul se determină sub formă de corp colorat pal cu coloranţi nucleici, ulterior el se descompune în blocuri. Astfel de nuclee se numesc *corpusculi hematoxilinici*, specifici pentru LED. În legătură cu apariţia anticorpilor antinucleici *(factorul lupic)* se mai observă un fenomen imunologic caracteristic pentru LED care constă în faptul că neutrofilele şi macrofagii fagocitează celulele cu nuclee lezate, formând aşa-numitele *celule lupice* (fig.178, p.320). Depistarea lor în sânge este unul din semnele sigure ale LED. Aceste celule pot apărea în măduva oaselor, splină, ganglionii limfatici, pereţii vaselor.

Toate cinci grupuri de modificări tisulare şi celulare din LED se depistează de obicei în diferite combinaţii, însă gradul lor de manifestare poate fi diferit în dependenţă de acuitatea şi durata evoluţiei bolii.

Manifestările viscerale ale lupusului eritematos diseminat sunt diverse. Cordul în LED se afectează în 1/3 de cazuri; modificări se pot observa în toate straturile lui – endocard, miocard, pericard. La o parte din bolnavi se dezvoltă *endocardita verucoasă abacteriană*, denumită după numele autorilor care au descris-o *endocardită Libman-Sacks*.

După cum s-a menţionat deja, v a s e l e de divers calibru suportă modificări considerabile, în deosebi vasele patului microcirculator – apar arteriolite, capilarite, venulite. În peretele a o r t e i în legătură cu afectarea microvaselor ei apar modificări secundare sub formă de elastoliză şi cicatrice mici în tunica medie. În diferite organe vasculitele provoacă modificări secundare – distrofia elementelor parenchimatoase, necroză.

R i n i c h i i se afectează frecvent în LED. Apar două variante de *glomerulonefrită:* una cu semne morfologice caracteristice – nefrita lupică, alta – fără aceste semne, având tabloul obişnuit al glomerulonefritei (vezi *Afecţiunile renale*). În *nefrita lupică* rinichii sunt măriţi, pestriţi, cu sectoare de hemoragii (fig. 179, p.320). La examen microscopic nefrita lupică se caracterizează prin prezenţa modificărilor patolo-

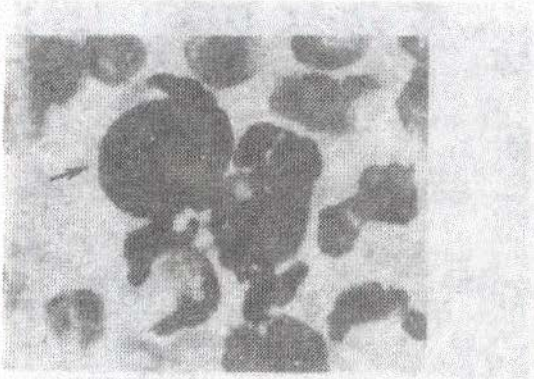


Fig. 178. Celulă lupică (e arătată prin săgeți).

gice din partea nucleelor *(corpusculi hematoxilinici)*, îngroşarea membranelor capilarelor glomerulare, care capătă aspect de *anse de sârmă*, prin apariția *trombilor hialini* şi a focarelor de *necroză fibrinoidă* cu fixarea la nivelul lor a complexelor imune (fig.180, p.321). Nefrita lupică poate sfârşi prin nefroscleroză cu dezvoltarea ulterioară a *uremiei*.

Articulațiile se antrenează în procesul patologic, însă modificările nu ating un grad avansat şi rar duc la deformarea lor (în astfel de cazuri boala se aseamănă cu artrita reumatoidă). Histologic în membrana sinovială se determină infiltrat celular, constituit din macrofagi şi plasmocite, se întâlnesc vilozități sclerozate, se dezvoltă vasculite. În țesutul periarticular se observă sectoare de intumescență mucoidă şi fibrinoidă şi câmpuri de scleroză.

Pe pielea suprafețelor laterale ale feței apar simetric sectoare roşii, cu o descuamare uşoară, unite pe rădăcina nasului printr-o dungă îngustă de aceeaşi culoare (figură de fluture). În caz de acutizare şi de progresare a bolii apar erupții şi pe alte regiuni ale corpului. Cu timpul petele capătă nuanță cafenie. La examen histologic în derm în cazurile acute se pune în evidență edem şi capilarite, în artere se observă modificări fibrinoide, chiar până la necroză. La stingerea procesului în pereții vaselor şi în jurul lor apar limfocite şi macrofagi. Se dezvoltă scleroza, hiperkeratoza, atrofia glandelor sudoripare şi sebacee, ceea ce duce la alopecie.

Complicațiile. Cele mai periculoase complicații pentru viață sunt legate de

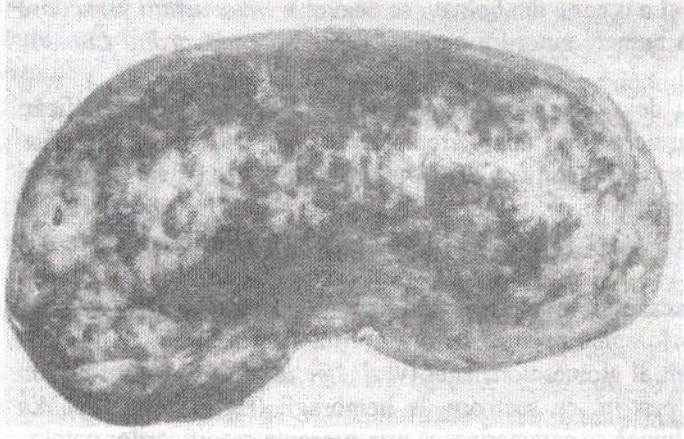


Fig. 179. Rinichiul în nefrita lupică.

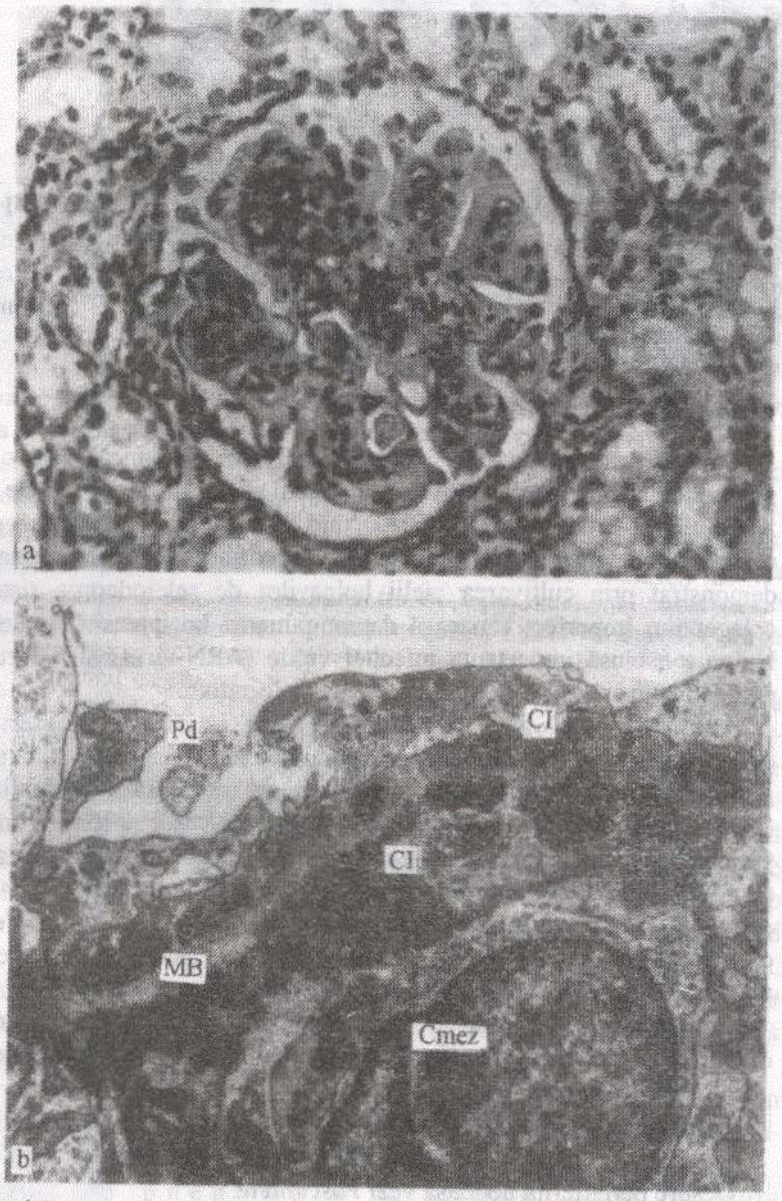


Fig. 180. Nefrită lupică.

a – cariorexis, trombi hialini (tablou histologic); b – complexe imune (CI) subepiteliale şi mezangiale, distrucţia podocitelor (Pd). MB – membrană bazală. C_{mez} – celulă mezangială. X 10000.

afectarea rinichilor – dezvoltarea insuficienţei lor pe baza nefritei lupice. Uneori în legătură cu tratamentul intensiv cu preparate hormonale se dezvoltă procese purulente sau septice, tuberculoza "steroidă" şi tulburări endocrine.

Moartea bolnavilor survine cel mai frecvent din cauza insuficienţei renale sau a infecţiei (sepsis, tuberculoză).

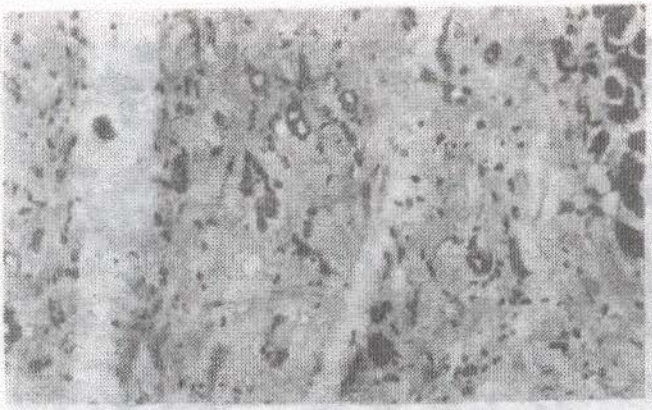


Fig. 181. Câmp cicatriceal în miocard în sclerodermia sistemică.

SCLERODERMIA SISTEMICĂ

Sclerodermia sistemică (scleroza progresivă sistemică) este o boală cu lezarea preponderentă a ţesutului conjunctiv al pielii şi manifestări viscerale.

Etiologia şi patogenia. Se presupune, că rolul principal în dezvoltarea afecţiunii îi revine tulburării sintezei colagenului (neofibrilogeneză anormală), ceea ce s-a demonstrat prin cultivarea pielii bolnavilor de sclerodermie sistemică. Elaborarea colagenului imperfect cauzează descompunerea lui intensivă şi dezvoltarea fibrozei. Nu este exclusă importanţa infecţiei virale (ARN-virus) şi a factorilor genetici. În patogenie un anumit rol îl pot juca tulburările autoimune.

Anatomia patologică. În piele şi în organele interne se observă toate tipurile de dezorganizare a ţesutului conjunctiv cu o reacţie celulară slab pronunţată, soldate printr-o *scleroză* şi *hialinoză* severe. Pielea devine densă şi cu mobilitate redusă. În articulaţii se observă vasculite de divers grad, uneori cu trombi. Deosebit de periculoasă este afectarea vaselor renale în legătură cu eventualitatea dezvoltării necrozei stratului cortical al rinichilor şi insuficienţa lor acută – *"rinichi sclerodermic adevărat"*. E posibilă predominarea *cardiosclerozei macrofocale* cu insuficienţă cardiovasculară – *"cord sclerodermic"* (fig.181) sau a fibrozei sectoarelor bazale ale plămânilor şi a regiunilor subpleurale – *pneumofibroză bazală.*

Complicaţia cea mai frecventă la bolnavii de sclerodermie este insuficienţa organelor şi sistemelor, în care sunt mai pronunţate modificările sclerotice.

PERIARTERITA NODOASĂ

Despre periarterita nodoasă vezi *Vasculitele*.

DERMATOMIOZITA

Dermatomiozita este o boală reumatică a cărei manifestare clinico-morfologică principală este leziunea de sistem a musculaturii striate, într-o măsură mai mică a celei netede şi a pielii. Se observă cazuri de îmbolnăvire fără lezarea pielii, numite *poliomiozită*. Dermatomiozita şi poliomiozita se întâlnesc la orice vârstă, mai ales la femei.

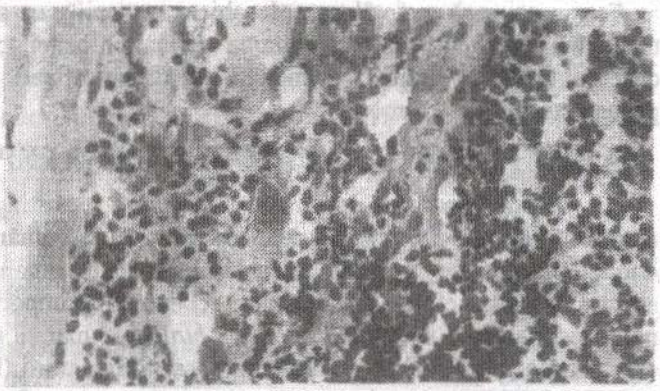


Fig. 182. Dermatomiozită. Modificări distrofice ale fibrelor musculare, infiltrație celulară a țesutului interstițial.

Etiologia și patogenia. Se presupune geneza virală a bolii. Drept confirmare servește depistarea în citoplasma endotelio- și miocitelor bolnavilor a unor structuri tubulare, asemănătoare paramixovirusurilor. Este demonstrată importanța predispozantei genetice, sunt descrise cazuri de dermatomiozită familială. Dezvoltarea bolii e legată, după toate probabilitățile, de tulburările homeostazei imunologice și de autoimunizare. Mecanism declanșator posibil este infecția virală. Este evidentă legătura dermatomiozitei cu tumorile, în acest caz antigenii tumorali pot reacționa încrucișat cu antigenii mușchilor, ceea ce agravează autoimunizarea. Starea bolnavilor după extirparea tumorii se ameliorează.

Anatomia patologică. Modificările apar mai frecvent în musculatura scheletală, în mușchii faringian, laringian, frenic, ocular. Mușchii devin pali-gălbui, edemațiați. În țesutul celular subcutant, mușchi apar focare de calcinoză. La examen microscopic se depistează permanent modificări distrofice ale fibrelor musculare, dispare striația transversală din ele, se micșorează conținutul de glicogen, scade brusc activitatea unui șir de fermenți. Multe fibre musculare sunt necrozate, în focarele de necroză se observă sedimentarea calciului sub formă de granule mici. În stroma conjunctivă a mușchilor, antrenată în proces în mod secundar, se dezvoltă edemul și reacția inflamatorie. În infiltrat predomină limfocite, macrofagi și plasmocite (fig. 182). Acumulările de limfocite și macrofagi sunt deosebit de pronunțate pe parcursul microvaselor, din partea endoteliului capilarelor se observă proliferare și descuamare, până la obstrucția completă a lumenului.

Modificările organelor interne în dermatomiozită poartă un caracter permanent, fiind de origine inflamatorie, distrofică și sclerotică, înregistrându-se mai frecvent în cord, plămâni, tractul gastrointestinal.

Cea mai periculoasă este pneumonia, care în copilărie deseori este cauza morții bolnavului.

Ganglionii limfatici și splina de obicei sunt măriți, cu fenomene de hiperplazie a țesutului limfoid și transformare plasmocelulară.

Formele clinico-morfologice. Se disting formele *primară (idiopatică)* și *secundară (tumorală)* de dermatomiozită, manifestările morfologice ale cărora sunt identice. Fiecare din aceste forme poate avea evoluție *acută, subacută, continuu-recidivantă* și *cronică.*

Forma primară se întâlneşte de obicei la copii, cea secundară – la adulţi. Dintre tumorile, care generează dezvoltarea dermatomiozitei, cel mai frecvent se remarcă cancerul (ovarian, mamar, pulmonar, gastric, intestinal). Adesea dermatomiozita este prima manifestare a tumorii.

AFECŢIUNILE APARATULUI RESPIRATOR

Afecţiunile organelor aparatului respirator se disting printr-o mare diversitate a manifestărilor clinico-morfologice, condiţionate de numărul mare şi variat al factorilor etiologici, care duc la dezvoltarea bolilor acestor organe, particularităţile de vârstă, specificitatea structurală a plămânilor. O deosebită importanţă în apariţia bolilor organelor respiratorii o au *agenţii patogeni biologici,* mai cu seamă virusurile şi bacteriile, care provoacă în bronhii şi plămâni procese inflamatorii (bronşită, traheită, bronşiolită, pneumonie). Nu mai puţin importanţi pentru apariţia afecţiunilor inflamatorii, alergice (astm bronşic) şi tumorale (cancer) ale bronhiilor şi plămânilor sunt agenţii chimici şi fizici, care pătrund în căile respiratorii şi în plămâni împreună cu aerul poluat. Un mare rol în apariţia afecţiunilor bronhiilor şi a plămânilor îl au factorii ereditari şi particularităţile de vârstă.

Însă apariţia bolilor organelor respiratorii este condiţionată nu numai de acţiunea agentului patogen şi prezenţa factorului de fond, dar şi de starea barierelor de protecţie ale aparatului respirator, printre care se remarcă filtraţia aerodinamică, factorii umorali şi celulari de protecţie generală şi locală. *Filtraţia aerodinamică* este reprezentată de transportul mucocelular, efectuat de epiteliul ciliat al arborelui bronşic. *Factori umorali de protecţie locală* a aparatului respirator sunt imunoglobulinele de secreţie (IgA), sistemul complementului, interferonul, lactoferina, inhibitorii proteazelor, lizocimul, surfactantul, factorul chimiotactismului, limfochinele, iar dintre factorii umorali de protecţie generală –IgM şi IgG. *Factori celulari de protecţie locală* a aparatului respirator sunt reprezentaţi de macrofagii hematogeni şi limfocite. Deficienţa componenţilor barierelor de protecţie ale aparatului respirator poate fi atât ereditară (deficienţa unuia sau a mai multor factori), cât şi dobândită (consecinţa diverselor influenţe exogene).

Morfologia clinică contemporană dispune de numeroase metode de diagnostic al bolilor organelor respiratorii. Dintre acestea cea mai mare importanţă o are examenul citologic şi bacterioscopic al sputei, lichidului de spălătură bronhoalveolară (lavaj bronhoalveolar), biopsia bronhiilor şi a plămânilor.

Dintre afecţiunile organelor respiratorii cele mai importante sunt bronşita, afecţiunile inflamatorii acute (pneumoniile) şi distructive (abcesul, gangrena) ale plămânilor, afecţiunile pulmonare cronice nespecifice, pneumoconiozele, cancerul bronşic şi pulmonar; dintre afecţiunile pleurei cel mai frecvent se întâlneşte pleurezia.

BRONŞITA ACUTĂ

Bronşita acută – inflamaţia acută a bronhiilor – poate fi o boală de sine stătătoare sau manifestare a unor boli, mai cu seamă a pneumoniei, glomerulonefritei cronice cu insuficienţă renală (bronşită acută uremică) etc.

Etiologia şi patogenia. Dintre factorii etiologici prezintă importanţă virusurile şi bacteriile, care cauzează afecţiuni respiratorii acute precum şi acţiunea exercitată

asupra aparatului respirator de către factorii fizici (aerul uscat sau rece), chimici (inspirarea vaporilor de clor, oxizilor de azot, bioxidului de sulf etc.), praf. Acţiunea patogenă a factorilor menţionaţi este înlesnită de instabilitatea ereditară a barierelor de protecţie ale aparatului respirator, în primul rând a transportului mucocelular şi a factorilor umorali de protecţie locală, deteriorarea transportului mucocelular agravându-se pe măsura evoluării bronşitei acute. Cauza rezidă în faptul că în calitate de răspuns la acţiunea patogenă are loc hipersecreţia mucusului în glandele şi celulele caliciforme din bronhii, ceea ce duce la descuamarea epiteliului prismatic ciliat, dezgolirea mucoasei bronşice, pătrunderea infecţiei în peretele bronşic şi răspândirea ei mai departe.

Anatomia patologică. Mucoasa bronhiilor în bronşita acută devine hiperemiată şi tumefiată, fiind posibile mici hemoragii, exulceraţii. În lumenul bronhiilor în majoritatea cazurilor se află mult mucus, iar în mucoasa bronhiilor se dezvoltă diverse forme de catar (seros, mucos, purulent, mixt), inflamaţia fibrinoasă sau fibrino-hemoragică; e posibilă distrucţia peretelui bronhiei, uneori cu exulcerarea mucoasei lui, bronşita în acest caz este numită *ulcero-distructivă.* Inflamaţia acută din bronhiole– *bronşiolita* – poate fi productivă, ceea ce duce la îngroşarea peretelui pe contul infiltraţiei lui cu limfocite, macrofagi, celule plasmatice şi a proliferării epiteliului. În sectoarele proximale ale bronhiilor se afectează numai mucoasa *(endobronşită)* sau mucoasa şi stratul muscular *(endomezobronşită).* În sectoarele distale ale bronhiilor în proces sunt antrenate toate straturile bronhiilor *(panbronşită şi panbronşiolită),* fiind posibilă şi propagarea inflamaţiei pe ţesutul peribronşic *(peribronşită).*

Complicaţiile bronşitei acute descori sunt generate de dereglarea funcţiei de drenaj a bronhiilor, ceea ce duce la aspirarea mucusului infectat în sectoarele distale ale arborelui bronşic şi la dezvoltarea inflamaţiei ţesutului pulmonar *(bronhopneumonie).* În panbronşită şi panbronşiolită e posibilă extinderea inflamaţiei nu numai pe ţesutul peribronşic, dar şi pe ţesutul interstiţial al plămânului *(pneumonie interstiţială peribronşică).*

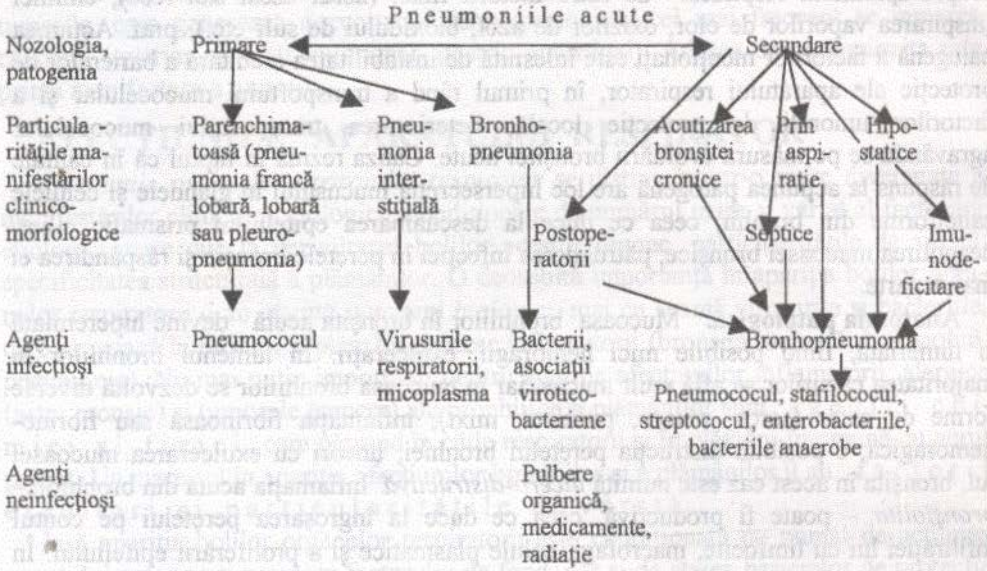
Consecinţa bronşitei acute depinde de profunzimea leziunii peretelui bronşic. Catarul bronşic seros şi mucos sunt uşor reversibile. Distrucţia peretelui bronşic (catar purulent, bronşită şi bronşiolită distructivă) contribuie la dezvoltarea pneumoniei. În caz de acţiune îndelungată a factorului patogen bronşita capătă trăsăturile celei cronice.

AFECŢIUNILE PULMONARE INFLAMATORII ACUTE SAU PNEUMONIILE ACUTE

Pneumoniile acute sunt un grup de afecţiuni inflamatorii, diverse ca etiologie, patogenie şi manifestări clinico-morfologice, caracterizate prin lezarea preponderentă a sectoarelor respiratorii ale plămânilor.

Etiologia. Etiologia pneumoniilor acute e diversă, cel mai des apariţia lor e cauzată de agenţi infecţioşi (schema XX, p.326). Printre factorii de risc ai pneumoniilor acute se disting, în afară de infecţia (îndeosebi virală) căilor respiratorii superioare, obstrucţia arborelui bronşic, imunodeficienţele, alcoolul, fumatul şi inspirarea substanţelor toxice, trauma, rănirea, tulburările hemodinamicii pulmonare, perioada postoperatorie şi terapia prin infuzii masive, senescenţa, tumorile maligne şi stresul (suprarăcirea, supraîncordarea emoţională).

Schema XX. **Clasificarea pneumoniilor acute**



Ținând cont de caracteristica nozologică și patogenie, se disting pneumonii acute primare și secundare. *Pneumonii acute primare* sunt pneumoniile ca boli de sine stătătoare și ca manifestare a altei boli, ce-și are specificul sau nozologic (de ex., pneumonia gripală, pesta pulmonară). *Pneumoniile acute secundare* de cele mai multe ori sunt complicații ale multor boli.

Particularitățile manifestărilor clinico-morfologice ale pneumoniilor acute se pot referi la localizarea primară a inflamației în plămâni (pneumonie parenchimatoasă, pneumonie interstițială, bronhopneumonie), la gradul de extindere a infiltrației (pneumonie miliară sau alveolită; acinoasă, lobulară, lobular-confluentă, segmentară, polisegmentară, lobară), caracterul procesului inflamator (seroasă, sero-leucocitară, sero-descuamativă, sero-hemoragică, purulentă, fibrinoasă, hemoragică) – vezi schema XX.

Dintre pneumoniile acute vom analiza pneumonia francă lobară, bronhopneumonia și pneumonia interstițială.

PNEUMONIE FRANCĂ LOBARĂ

Pneumonia francă lobară este o boală acută infecto-alergică în care se afectează unul sau câțiva lobi pulmonari *(pneumonie lobară)*, în alveole apare exsudat fibrinos *(pneumonie fibrinoasă sau crupoasă)*, iar pe pleură – depozite fibrinoase *(pleuropneumonie)*. Toate denumirile enumerate ale bolii sunt sinonime și reflectă una din particularitățile afecțiunii. Pneumonia francă lobară este o boală de sine stătătoare, care afectează cu predilecție adulții, rareori – copiii.

Etiologia și patogenia. Agentul patogen al bolii e pneumococul de tipurile I, II, III și IV; în cazuri rare pneumonia francă lobară este cauzată de diplobacilul Friedländer. Debutul acut al pneumoniei lobare în plină sănătate și în absența contactelor cu bolnavii, precum și starea de purtător de pneumococi la oamenii sănătoși permite de a lega dezvoltarea ei cu autoinfecția. În patogenia pneumoniei lobare au o mare importanță și sensibilizarea organismului de către pneumococi și factorii

declanşatori, cum ar fi răceala, traumatismele etc. Tabloul clinic din pneumonia francă lobară, caracterul stadial al evoluţiei şi particularităţile manifestărilor ei morfologice sunt o mărturie a reacţiei hiperergice, care se desfăşoară în plămâni şi are caracter de *reacţie hiperergică de tip imediat*.

Morfogeneza, anatomia patologică. Conform opiniilor clasice existente de mai bine de 100 de ani, pneumonia francă lobară, care trebuie privită ca o pneumonie *parenchimatoasă*, în dezvoltarea sa parcurge 4 stadii: de. congestie, hepatizaţie roşie, hepatizaţie cenuşie, de rezoluţie. Toate stadiile ocupă 9–11 zile.

Stadiul de congestie (sau de prehepatizare) durează 24 ore şi se caracterizează prin hiperemie severă şi edem microbian al lobului lezat; în lichidul edematos se depistează un număr mare de agenţi patogeni. Se observă creşterea permeabilităţii capilarelor, începutul diapedezei eritrocitelor în lumenul alveolelor. Plămânul e uşor condensat, hiperemiat considerabil.

Stadiul de hepatizaţie roşie apare în a 2-a zi de boală. Pe fondul hiperemiei şi a edemului microbian se amplifică diapedeza eritrocitelor. care se acumulează în lumenul alveolelor. La ele aderă un supliment de neutrofile, printre celule se depun filamente de fibrină. În exsudatul alveolar se depistează un număr mare de pneumococi, supuşi fagocitozei de către neutrofile. Vasele limfatice, localizate în ţesutul interstiţial pulmonar, sunt dilatate, supraumplute cu limfă. Ţesutul pulmonar devine roşu-întunecat, şi de consistenţa ficatului (hipatizaţie roşie a plămânului). Ganglionii limfatici regionali lobului afectat sunt măriţi, hiperemici.

Stadiul de hepatizaţie cenuşie apare în a 4–5 zi de boală. În lumenul alveolelor se acumulează fibrină şi neutrofile, care împreună cu macrofagii fagocitează pneumococii în curs de scindare. Se poate observa pătrunderea filamentelor de fibrină prin porii interalveolari dintr-o alveolă în alta. Numărul eritrocitelor supus hemolizei se micşorează, scade şi intensitatea hiperemiei. Are loc acţiunea fibrinolitică a neutrofilelor asupra fibrinei, care în stadiile următoare se intensifică (fig.183, p.328). Lobul plămânului în stadiul de hepatizaţie cenuşie e mărit, dens, greu, cu un depozit considerabil de fibrină pe pleură *(pleuropneumonie)*. Pe secţiune plămânul e de culoare cenuşie (vezi fig.183), de pe suprafaţa granulară se scurge un lichid tulbure. Ganglionii limfatici ai hilului pulmonar sunt măriţi, albi-rozatici; la examen histologic se constată tabloul inflamaţiei acute.

Stadiul de rezoluţie survine în a 9–11 zi de boală. Exsudatul fibrinos sub acţiunea fermenţilor proteolitici ai neutrofilelor şi macrofagilor se supune lichefierii şi resorbţiei. Se produce purificarea plămânului de fibrină şi pneumococi: exsudatul se elimină prin drenajele limfatice ale plămânului şi cu sputa. Depozitele de fibrină de pe pleură se resorb. Stadiul de rezoluţie se prelungeşte uneori câteva zile după perioada de evoluţie clinică afebrilă a bolii.

Uneori pot fi abateri de la schema clasică de evoluţie a pneumoniei lobare (V.D.Ţinzerling, 1939; Leschke, 1931) – hipatizaţia cenuşie o anticipează pe cea roşie. În unele cazuri focarul de pneumonie ocupă partea centrală a lobului pulmonar *(pneumonie centrală)*, în afară de aceasta, el poate apărea ba într-un lob, ba în altul *(pneumonie migratoare)*.

Din manifestările generale ale pneumoniei lobare fac parte modificările distrofice ale organelor parenchimatoase, hiperemia lor, hiperplazia vaselor splinei şi a măduvei oaselor, hiperemia şi edemul encefalului. În ganglionii

simpatici cervicali se observă hiperemie severă, infiltraţie leucocitară perivasculară şi modificări distrofice ale celulelor ganglionare (A.I.Abrikosov, 1922).

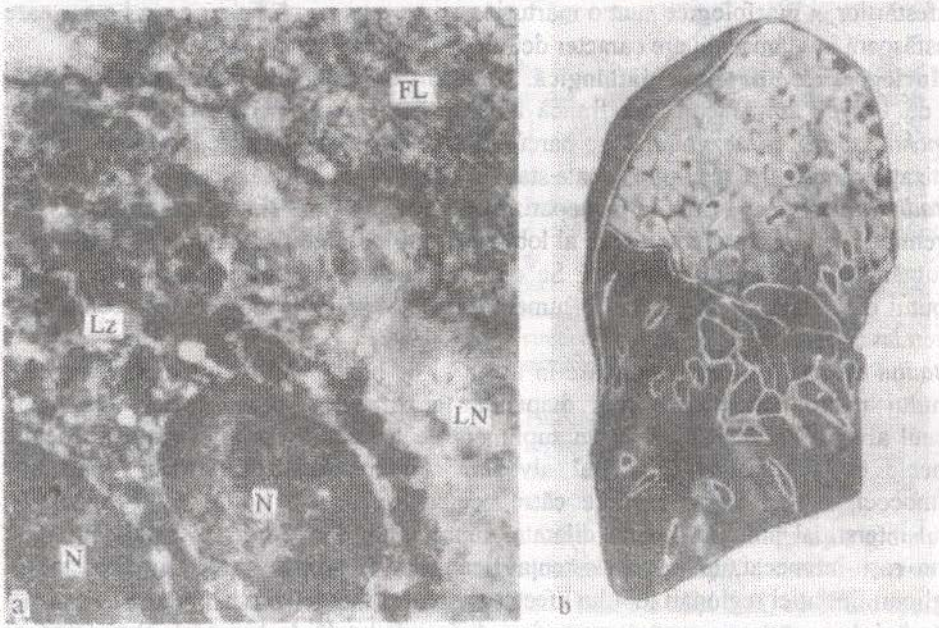


Fig. 183. Pneumonie francă lobară.
a – activitatea lizozomilor în stadiul de hepatizaţie cenuşie. În locurile de contact ale citoplasmei neutrofilului (LN) cu fibrina lezată (FL) dispar lizozomii (Lz). Ei se consumă pentru dizolvarea (lichefierea) fibrinei. N – nucleul leucocitului. X 17000 (după Chish); b – hepatizaţie cenuşie a lobului superior.

Complicaţiile. Se disting complicaţii pulmonare şi extrapulmonare ale pneumoniei lobare.

Complicaţiile pulmonare se dezvoltă ca urmare a dereglării funcţiei fibrinolitice a neutrofilelor. În insuficienţa acestei funcţii masele de fibrină din alveole se supun organizării, adică sunt invadate de ţesut de granulaţie, care, maturizându-se, se transformă în ţesut conjunctiv fibrilar matur. Acest proces de organizare se numeşte *carnificare* (din lat. *carno* – carne). Plămânul se transformă într-un ţesut consistent neaerat. În caz de activitate exagerată a neutrofilelor e posibilă dezvoltarea *abcesului* şi a *gangrenei pulmonare*. Asocierea puroiului la pleurezia fibrinoasă duce la *empiem pleural*.

Complicaţiile extrapulmonare se observă la generalizarea infecţiei. În caz de generalizare limfogenă apare *mediastinita purulentă şi pericardita*, în cea hematogenă – *peritonita, abcese metastatice* în encefal, *meningita purulentă, endocardita acută ulceroasă* sau *ulcero-polipoasă*, mai frecvent a inimii drepte, *artrita purulentă* etc.

Pleuropneumonia, cauzată de diplobacilul Friedländer (pneumonia Friedländer), are unele particularităţi. Se afectează de obicei o parte din lobul pulmonar, mai frecvent cel superior, exsudatul fiind constituit din neutrofile în curs de scindare cu un amestec de filamente de fibrină, precum şi de mucus şi are aspect de masă mucoasă filantă. Adesea în sectoarele de inflamaţie apar focare de necroză, pe locul lor formându-se abcese.

influenţa antibioticelor, preparatelor chimio-terapice pneumonia francă lobară capătă o evoluţie abortivă, se micşorează numărul complicaţiilor atât pulmonare, cât şi extrapulmonare.

Moartea în pneumonia francă lobară survine prin insuficienţă cardiacă (deosebit de frecvent la persoanele de vârstă înaintată, la fel şi în alcoolismul cronic) sau din cauza complicaţiilor (abces cerebral, meningită etc.).

BRONHOPNEUMONIA

Bronhopneumonie se numeşte inflamaţia plămânilor, dezvoltată în legătură cu bronşita şi bronşiolita (bronhoalveolită). Are caracter de focar şi poate fi o manifestare morfologică a pneumoniilor acute primare (de ex., în infecţiile respiratorii virale – vezi) şi secundare (ca o complicaţie a multor boli) (vezi schema XX).

Etiologia. Boala are o etiologie variată, şi poate fi cauzată de diverşi a g e n ţ i m i c r o b i e n i – pneumococi, stafilococi, streptococi, enterobacterii, virusuri, micoplasmă, fungi etc. Tabloul clinic şi cel morfologic al pneumoniei au unele particularităţi în dependenţă de caracterul agentului patogen. Bronhopneumonia poate fi declanşată şi de f a c t o r i c h i m i c i ş i f i z i c i, astfel deosebindu-se pneumonia *uremică, lipidică, coniotică, actinică.*

Patogenia. La dezvoltarea bronhopneumoniei contribuie bronşita acută sau bronşiolita, inflamaţia răspândindu-se pe ţesutul pulmonar e n d o b r o n ş i c (pe cale descendentă, de obicei în bronşita sau bronşiolita cataralâ), mai rar p e r i b r o n ş i c (de obicei, în bronşită şi bronşiolită distructivă). Bronhopneumonia apare pe cale h e m a t o g e n ă, fenomen observat la generalizarea infecţiei (pneumonii septice). Dezvoltarea pneumoniei de focar este favorizată de autoinfecţie în caz de aspiraţie – *pneumonie prin aspiraţie,* fenomenele de stază pulmonară – *pneumonia hipostatică,* în aspiraţie şi tulburări neuroreflexe – *pneumonia postoperatoare.* Un grup aparte îl constituie bronhopneumoniile din stările imunodeficitare – *pneumonii imunodeficitare.*

Anatomia patologică. În pofida anumitor deosebiri condiţionate de factorul cauzal, modificările morfologice în bronhopneumonie au un şir de trăsături comune. În orice etiologie la baza bronhopneumoniei se află *bronşita acută* sau *bronşiolita,* reprezentată, de obicei, de diverse forme de catar (seros, mucos, purulent, mixt). Mucoasa în acest caz devine hiperemiată şi tumefiată, se intensifică considerabil secreţia mucusului de către glande şi celulele caliciforme; epiteliul prismatic al mucoasei se descuamează, ceea ce duce la deteriorarea mecanismului mucociliar de purificare al arborelui bronşic. Pereţii bronhiilor şi bronhiolelor se îngroaşă pe contul edemului şi al infiltraţiei celulare. În sectoarele distale ale bronhiilor apare mai des *panbronşita şi panbronşiolita,* iar în cel proximal – *endomezobronşita.* Edemul şi infiltraţia celulară a peretelui bronşic dereglează f u n c ţ i a d e d r e n a j a b r o n h i i l o r, ceea ce condiţionează aspirarea mucusului infectat în porţiunile distale ale arborelui bronşic; şocurile provocate de tuse pot genera dilatări tranzitorii ale lumenului bronhiilor – *bronşiectazii tranzitorii.*

Focarele de inflamaţie în bronhopneumonie apar, de obicei, în segmentele posterioare şi posteriodistale ale plămânilor – II, VI, VIII, IX, X. Ele sunt de diverse dimensiuni, dense, pe secţiune roşii – cenuşii. În funcţie de dimensiunile focarelor se distinge bronhopneumonia miliară (alveolită), acinoasă, lobulară-confluentă, segmenta-

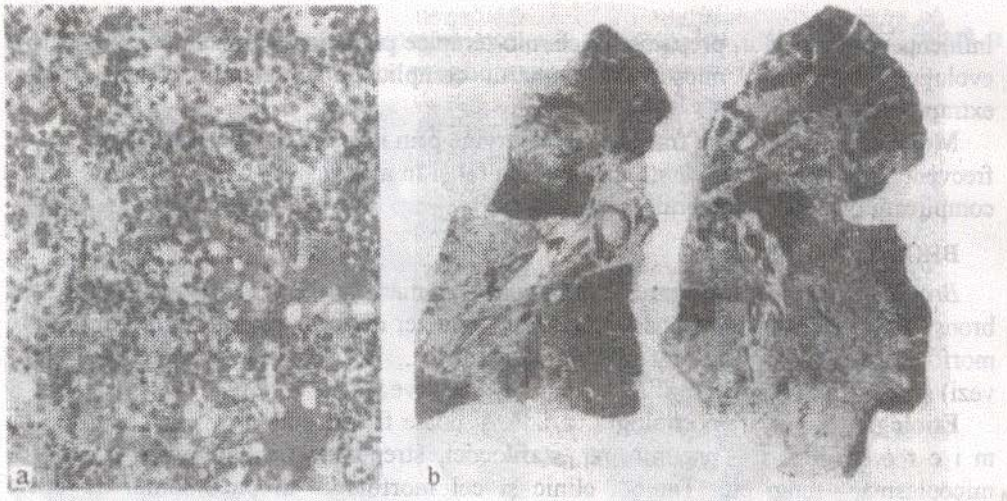


Fig. 184. Bronhopneumonie.
a – imagine microscopică; b – secțiune histotopografică.

ră și polisegmentară. În alveole se acumulează exsudat cu impurități de mucus, multe neutrofile, macrofagi, eritrocite, epiteliu alveolar descuamat, uneori cantități mici de fibrină. Exsudatul se repartizează neuniform. Septurile interalveolare sunt invadate de infiltrat celular (fig.184).

Bronhopneumonia are unele particularități în diferite grupe de vârstă. La nou-născuți în pneumonie pe suprafața alveolelor se formează așa-numitele membrane hialine, constituite din fibrină condensată (vezi *Boli de copii)*. La copiii slăbiți până la vârsta de 1-2 ani focarele de inflamație se localizează preponderent în sectoarele posterioare ale plămânilor, adiacente coloanei vertebrale și incomplet reexpansionate după naștere (segmentele II, VI și X). O astfel de pneumonie se numește *paravertebrală* (vezi fig. 184). Grație capacităților contractile ale plămânilor și funcției de drenaj a bronhiilor, aprovizionării lor din belșug cu vase limfatice focarele de pneumonie la copii se resorb relativ ușor. La persoanele ce depășesc vârsta de 50 ani, reducerea de vârstă a sistemului limfatic face ca resorbția focarelor de inflamație să evolueze lent.

Bronhopneumonia are particularități morfologice în dependență de tipul agentului infecțios, care a cauzat-o. Cea mai mare importanță clinică o are pneumonia focală stafilococică, streptococică, pneumococică, virală și micotică. *Bronhopneumonia stafilococică* este cauzată, de obicei, de stafilococul auriu, depistându-se adesea după suportarea infecției virale. Se distinge prin evoluție gravă. Inflamația se localizează, de obicei, în segmentele IX și X ale plămânului, unde se pun în evidență focare de supurație și necroză. După eliminarea puroiului prin bronhii se formează cavități de dimensiuni mici și mai mari. În jurul focarelor de necroză se dezvoltă inflamație sero-hemoragică.

Bronhopneumonia streptococică este cauzată, de obicei, de steptococul hemolitic, adesea în asociație cu virusul. Evoluează acut. Plămânii sunt măriți, de pe suprafața secționată se scurge un lichid sanguinolent. În bronhiile de calibru diferit predomină infiltrația leucocitară, e posibilă necroza pereților bronșici, formarea abceselor și a bronșectaziilor. *Bronhopneumonia pneumococică* se caracterizează prin formarea focarelor, care comunică cu bronhiolele, și prezența în exsudat a neutrofilelor, fibrinei. La periferia focarelor de pneumonie e prezentă o zonă de edem, în care se depistează numeroși microbi. Plămânul pe secțiune e pestriț. *Bronhopneumonia micotică*

(pneumomicoza) poate fi cauzată de diferiți fungi, dar mai frecvent de tipul Candida. Focarele de pneumonie sunt de dimensiuni diferite (lobulare, confluente), relativ dense, pe secțiune de culoare cenușie-rozatică. În centrul focarelor se determină necroză, în care se pun în evidență hifele fungilor.

Bronhopneumonia virală este cauzată de ARN- și ADN- virusuri, care se încorporează în epiteliul căilor respiratorii. ARN-virusurile formează colonii în citoplasma celulelor sub formă de incluziuni bazofile, exercită o acțiune citopatică, celulele se descuamează și proliferează, formând conglomerate celulare și celule gigante. ADN-virusurile pătrund în nuclee, celulele se descuamează, însă nu regenerează. Depistarea în frotiurile de pe mucoasă a celulelor descuamate cu incluziuni intracelulare, are importanță în diagnosticare. Bronhopneumoniile virale există rar în formă pură, deoarece dereglarea barierei epiteliale contribuie la dezvoltarea infecției bacteriene secundare. Se întâlnesc în infecțiile respiratorii virale (gripă, paragripă, infecția respiratorie-sincițială și adenovirală), citomegalie, varicelă, rugeolă (vezi *Boli de copii, Boli infecțioase*).

Complicațiile. Complicațiile bronhopneumoniei depind de particularitățile ei etiologice, vârstă și starea generală a bolnavului. Focarele de pneumonie se pot *carnifica* sau *supura* cu formarea *abceselor;* dacă focarul e amplasat sub pleură e posibilă dezvoltarea pleureziei.

Moartea bolnavilor poate fi condiționată de supurația plămânului, pleurezia purulentă. E deosebit de periculoasă bronhopneumonia în mica copilărie și în senilitate.

PNEUMONIA INTERSTIȚIALĂ

Pneumonia interstițială se caracterizează prin dezvoltarea procesului inflamator în țesutul interstițial (stroma) al plămânului. Ea poate fi atât o manifestare morfologică caracteristică unor boli (de ex., a infecției respiratorii virale), cât și o complicație a procesului inflamator din plămâni.

Etiologia. Pneumonia interstițială poate fi provocată de virusuri, bacterii piogene, fungi.

Anatomia patologică. În dependență de particularitățile localizării procesului inflamator în țesutul interstițial pulmonar se disting 3 forme de pneumonie interstițială: peribronșică, interlobulară și interalveolară. Fiecare formă poate avea atât evoluție acută, cât și cronică, modificările fiind suficient de caracteristice pentru fiecare din ele. *Pneumonia peribronșică* apare, de obicei, ca manifestare a infecțiilor respiratorii virale sau ca o complicație a rujeolei. Procesul inflamator, declanșându-se în peretele bronșic (panbronșită), trece pe țesutul peribronșic și se extinde pe septurile interalveolare adiacente. Infiltrația inflamatorie a septurilor interalveolare duce la îngroșarea lor. În alveole se acumulează exsudat cu un număr mare de macrofagi alveolari, neutrofile solitare.

Pneumonia interlobulară apare la răspândirea inflamației, cauzate de obicei de streptococ sau stafilococ, pe septurile interlobulare – din partea țesutului pulmonar, pleurei viscerale (în pleurezia purulentă) sau a pleurei mediastinale (în mediastinita purulentă). Uneori inflamația capătă caracter flegmonos, fiind însoțită de liza septurilor

Fig. 185. Abces pulmonar.

interlobulare, apare "clivajul" plămânului în lobuli – *pneumonie interstițială disecantă* sau *sechestrantă*. Pneumonia interlobulară în caz de pleurezie purulentă sau mediastinită purulentă se numește *pleurogenă* și are o evoluție prelungită. Inflamația trece pe septurile interalveolare, țesutul conjunctiv peribronșic și perivascular, ocupă pleura interlobară, trece pe țesutul celular mediastinal. Se dezvoltă interlobita și mediastinita cronică, care induc fibroza și îngroșarea țesuturilor lezate. În evoluția cronică a pneumoniei interlobare pe locul septurilor interlobare distruse apare țesut conjunctiv macrofibrilar, ceea ce duce la fibroză perilobară, compresionarea lobilor, atelectazii, și mai apoi la pneumoscleroză, bronșectazii și pneumociroză.

Pneumonia interstițială interlobulară apare adesea în jurul abceselor pulmonare acute și cronice. În aceste cazuri ea se dezvoltă pe parcursul vaselor limfatice din septurile interlobulare, care canalizează de la abcese limfa infectată. Limfangita și limfostaza finalizează prin fibroza interlobulară.

Pneumonia (interstițială) interalveolară ocupă un loc deosebit printre pneumoniile interstițiale după etiologie, patogenie și manifestările morfologice. Ea se poate asocia la orice formă de pneumonie acută, având în astfel de cazuri o evoluție acută și un caracter tranzitoriu. În caz de evoluție cronică pneumonia (interstițială) interalveolară poate servi ca bază morfologică pentru un șir de afecțiuni, numite b o l i i n t e r s t i ț i a l e a l e p l ă m â n i l o r.

PROCESELE DISTRUCTIVE ACUTE DIN PLĂMÂNI

Dintre procesele distructive acute în plămâni fac parte abcesul și gangrena pulmonară.

Abcesul pulmonar (fig.185) poate avea origine atât p n e u m o n i o g e n ă, cât și b r o n h o g e n ă. *Abcesul pulmonar pneumoniogen* apare ca o complicație a pneumoniei de orice etiologie, de obicei, stafilococică și streptococică. Supurația focarului pneumonic este precedată de obicei de necroza țesutului pulmonar inflamat, după care urmează liza purulentă a focarului. Masa necropurulentă lichefiată se elimină prin bronhii cu sputa, astfel se formează c a v i t a t e a a b c e s u l u i. În puroi și în țesutul pulmonar infiltrat se depistează un număr mare de microbi piogeni. Abcesul se localizează mai ales în segmentele II, VI, VIII, IX și X, unde sunt amplasate de regulă focarele de bronhopneumonie acută. În majoritatea cazurilor abcesul comunică cu lumenul bronhiilor (bronhii de drenaj), prin care puroiul se elimină cu sputa. *Abcesul pulmonar bronhogen* apare la distrugerea peretelui b r o n ș e c t a z i e i și la

trecerea inflamației pe țesutul pulmonar adiacent cu dezvoltarea ulterioară a necrozei lui, supurarea și formarea cavității – abcesului. Peretele abcesului e format atât de bronșectazie, cât și de țesutul pulmonar condensat. Abcesele pulmonare bronhogene sunt de obicei multiple. Abcesul pulmonar acut se cicatrizează spontan, dar mai frecvent capătă o evoluție cronică.

Gangrena pulmonară e cea mai severă formă de proces distructiv acut al plămânilor. Ea complică, de obicei, pneumonia și abcesul pulmonar de orice geneză în caz de asociere a microorganismelor de putrefacție. Țesutul pulmonar se supune necrozei de colicvație, devine cenușiu-spălăcit, emană un miros fetid. Gangrena pulmonară, de obicei, duce la deces.

AFECȚIUNILE PULMONARE CRONICE NESPECIFICE

Afecțiuni pulmonare cronice nespecifice (APCN) sunt bronșita cronică, bronșectaziile, emfizemul pulmonar, astmul bronșic, abcesul cronic, pneumonia cronică, bolile interstițiale ale plămânilor, pneumoscleroza (pneumociroza).

Printre mecanismele de dezvoltare ale acestor afecțiuni se evidențiază următoarele – bronșitogen, pneumoniogen și pneumonitogen (schema XXI, p.334). La baza *mecanismului bronșitogen* al APCN stă dereglarea funcției de drenaj a bronhiilor și a conductibilității bronșice. Afecțiuni, reunite de acest mecanism, sau *afecțiuni pulmonare cronice obstructive*, sunt bronșita cronică, bronșectaziile (boala bronșectatică), astmul bronșic și emfizemul pulmonar (îndeosebi cel cronic difuz prin obstrucție). *Mecanismul pneumoniogen* al APCN ține de pneumonia acută și complicațiile ei. El condiționează dezvoltarea grupului de afecțiuni pulmonare cronice neobstructive, din care fac parte abcesul cronic și pneumonia cronică. *Mecanismul pneumonitogen* al APCN determină dezvoltarea afecțiunilor pulmonare cronice interstițiale, reprezentate de diverse forme de alveolită fibroasă (fibrozantă), sau pneumonită. În final toate trei mecanisme ale APCN duc la dezvoltarea pneumosclerozei (pneumocirozei), hipertensiunii pulmonare secundare, hipertrofiei ventriculului drept al inimii și insuficienței cardiopulmonare (vezi schema XXI).

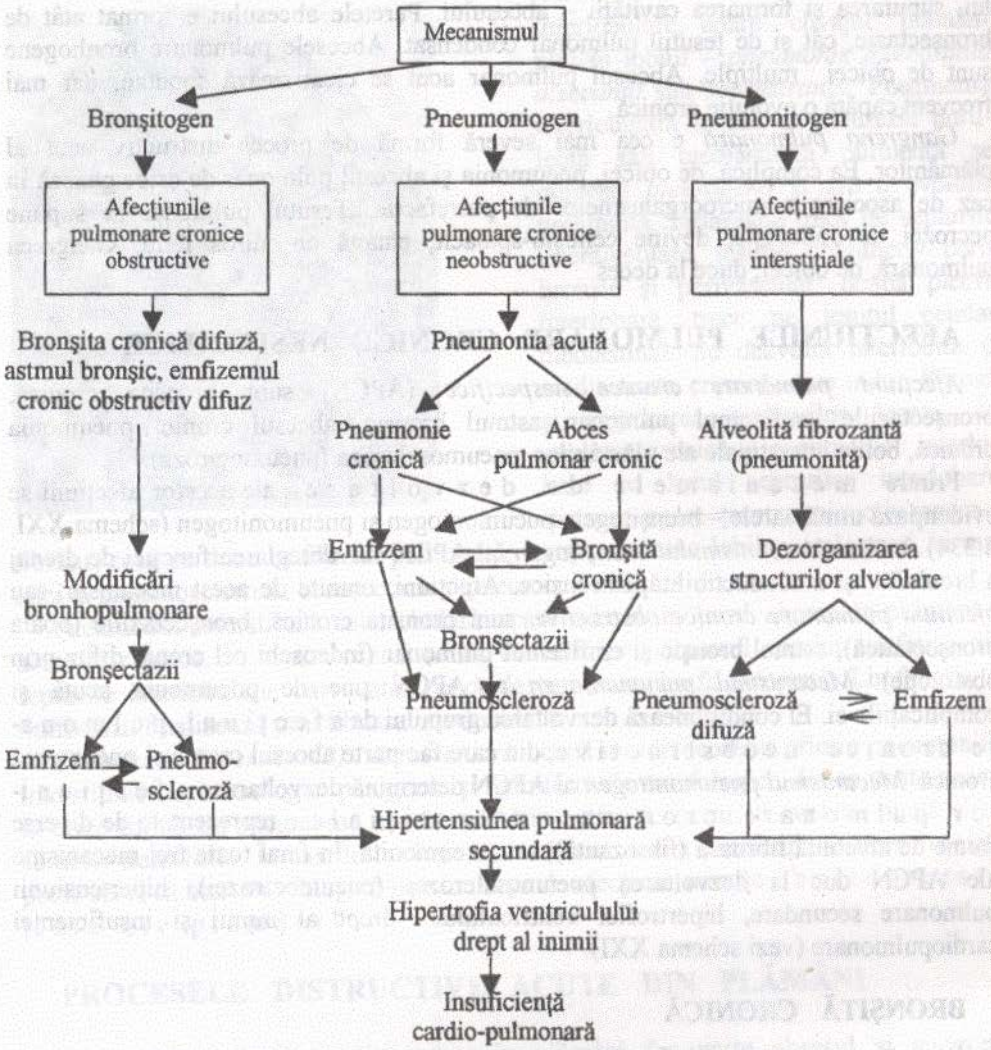
BRONȘITĂ CRONICĂ

Bronșita cronică este o inflamație cronică a bronhiilor, cauzată de bronșita acută cu evoluție trenantă (de exemplu după rujeolă sau gripă) sau de acțiunea de lungă durată asupra mucoasei bronhiilor a factorilor biologici, fizici și chimici (agenți patogeni ai infecțiilor, fumatul, răcirea căilor respiratorii, prăfuirea etc.).

Bronșita cronică de geneză infecțioasă poate avea la început un caracter local. Se dezvoltă mai frecvent în bronhiile segmentelor II, VI, VIII, IX și X, deci acolo, unde mai des apar focare de pneumonie și există premise nefavorabile pentru resorbția exsudatului. Formele locale de bronșită cronică devin sursă de dezvoltare a *bronșitei cronice difuze*, când se afectează întregul arbore bronșic. În acest caz peretele bronhiilor devine îngroșat, se circumscrie cu straturi intermediare de țesut conjunctiv, uneori se observă deformarea bronhiilor cu un grad diferit de manifestare. În caz de evoluție de lungă durată a bronșitei pot apărea *bronșectazii* sacciforme sau cilindrice.

Modificările microscopice din bronhii în bronșita cronică sunt variate. În unele ca-

Schema XXI. **Pato- şi morfogeneza APCN**



zuri predomină manifestările *catarului cronic mucos* sau *purulent* cu o atrofie progresivă a mucoasei, transformare chistică a glandelor, metaplazie a epiteliului protector, prismatic în pluristratificat pavimentos, mărirea numărului de celule caliciforme; în altele – în peretele bronşic şi mai cu seamă în mucoasă e foarte pronunţată infiltraţia inflamatorie celulară şi proliferarea ţesutului de granulaţie, care proemină în lumenul bronhiei sub formă de polip – *bronşită cronică polipoasă* (fig.186, p.335). La maturizarea ţesutului de granulaţie şi proliferarea ţesutului conjunctiv, stratul muscular se atrofiază şi bronhia se deformează – *bronşita cronică deformantă.*

În bronşita cronică se dereglează funcţia de drenaj a bronhiilor, ceea ce duce la reţinerea conţinutului lor în sectoarele declive, obstrucţia lumenului bronhiilor mici şi a bronhiolelor şi la dezvoltarea complicaţiilor bronhopulmonare, cum ar fi atelectazia

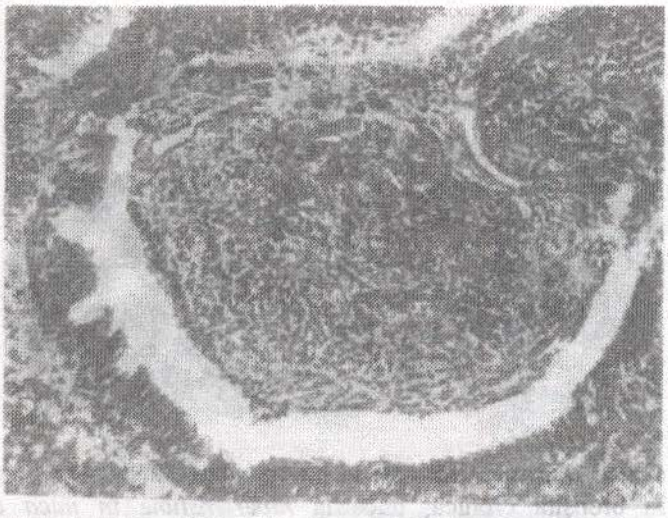


Fig. 186. Bronşită cronică polipoasă.

(colabare activă a porţiunilor respiratoare ale plămânilor în urma obturării sau compresionării bronhiilor), emfizemul prin obstrucţie, pneumonia cronică, pneumoscleroza.

BRONŞECTAZIILE

Bronşectaziile sunt nişte dilatări ale bronhiilor în formă de cilindru sau de sac, care pot fi congenitale şi dobândite. *Bronşectaziile congenitale* se întâlnesc relativ rar (2-3% din numărul total de APCN) şi se dezvoltă în legătură cu dereglarea morfogenezei arborelui bronşic. Uneori se formează chisturi (aşa-numitul *plămân chistic*), deoarece în parenchimul pulmonar se termină orb bronhiile mici. Un semn histologic al bronşectaziilor congenitale este amplasarea dezordonată în peretele lor a elementelor structurale ale bronhiei. Bronşectaziile congenitale se depistează de obicei la supuraţia conţinutului lor. *Bronşectaziile dobândite* sunt o consecinţă a bronşitei cronice. Ele apar în focarele de pneumonie nesupuse resorbţiei, în sectoarele de atelectazie (colabare activă a parenchimului respirator al plămânilor în urma obturării sau compresionării bronhiilor) şi colaps (colaborarea structurilor respiratoare ale plămânilor ca urmare a comprimării lui din partea cavităţii pleurale). Presiunea intrabronşică care creşte în timpul mişcării provocate de tuse, acţionând asupra peretelui bronşic modificat în inflamaţia cronică, duce la bombarea lui în direcţia cu rezistenţă minimă, lumenul bronhiei se dilată şi formează *bronşectazia sacciformă*. La dilatarea difuză a lumenului bronhiei se formează *bronşectazii cilindrice* (fig.187, p.336). Bronhiolele dilatate pe contul inflamaţiei sunt taxate ca b r o n ş i o l o e c t a z i i. De obicei, acestea sunt multiple, suprafaţa plămânului pe secţiune are un aspect microalveolar, astfel de plămân fiind numit "î n f a g u r e", deoarece aminteşte fagurii de miere.

Cavitatea bronşectaziei este tapetată cu epiteliu prismatic sau mai des cu epiteliu pluristratificat pavimentos, apărut în urma metaplaziei. În peretele bronşectaziei se observă inflamaţie cronică, fibrele elastice şi musculare pe arii considerabile fiind distruse şi substituite prin ţesut conjunctiv. Cavitatea bronşectaziei conţine puroi. Ţesutul pulmonar adiacent bronşectaziilor e modificat considerabil, în el apar focare de inflamaţie (abcese, porţiuni de organizare a exsudatului), câmpuri de fibroză. În vase

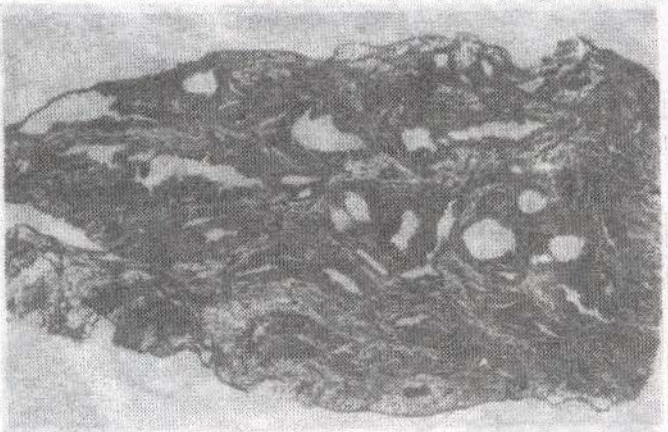


Fig. 187. Bronşectazii cilindrice (secţiune histotopografică).

se dezvoltă scleroză, care în bronşectaziile multiple şi emfizem obstructiv, inevitabile în bronşita cronică, duce la *hipertensiune în mica circulaţie şi la hipertrofia ventriculului drept al inimii (cord pulmonar).* În legătură cu aceasta la bolnavi apare hipoxia cu tulburări ulterioare ale troficităţii ţesuturilor. E caracteristică îngroşarea ţesuturilor falangelor terminale ale mâinilor şi picioarelor: degete hippocratice. Existenţa de lungă durată a bronşectaziilor poate induce dezvoltarea amiloidozei. Complexul de modificări pulmonare şi extrapulmonare în bronşectazii poartă denumirea de *boală bronşectatică.*

EMFIZEMUL PULMONAR

Emfizem pulmonar (din grec. *emphysao* – a umfla) se numeşte boala, caracterizată printr-un conţinut excesiv de aer în plămâni şi mărirea dimensiunilor lor. Se disting următoarele forme de emfizem: cronic obstructiv difuz; cronic de focar (perifocal, cicatriceal); vicariant (compensator); primar (idiopatic) panacinar; senil (emfizem senil); interstiţial.

Emfizem pulmonar cronic obstructiv difuz. Această formă de emfizem se întâlneşte deosebit de frecvent.

E t i o l o g i a ş i p a t o g e n i a. Dezvoltarea formei date de emfizem e condiţionată de bronşita şi bronşiolita cronică predecesoare şi de sechelele acestora – bronşectaziile multiple, pneumoscleroză. În emfizem se afectează carcasa elastică şi colagenă a plămânului în legătură cu activarea proteazelor leucocitare, elastazei şi colagenazei. Aceşti fermenţi provoacă instabilitatea fibrelor elastice şi colagene, deoarece în emfizem există o deficienţă genetic condiţionată a antiproteazelor serice. În condiţii de instabilitate a stromei pulmonare (îndeosebi a celei elastice) se include aşa-numitul mecanism cu supapă (cu ventil), care se reduce la aceea, că dopul mucos, format în lumenul bronhiilor mici şi a bronhiolilor în bronşita cronică, la inspiraţie permite aerului să treacă în alveole, însă nu-i permite să iasă în timpul expiraţiei. Aerul se acumulează în acini, lărgeşte cavităţile lor, ceea ce şi duce la emfizem obstructiv difuz.

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă. Plămânii sunt măriţi în dimensiuni, acoperind cu marginile lor mediastinul anterior, destinşi, palizi, puhavi, nu se colabează, se taie cu

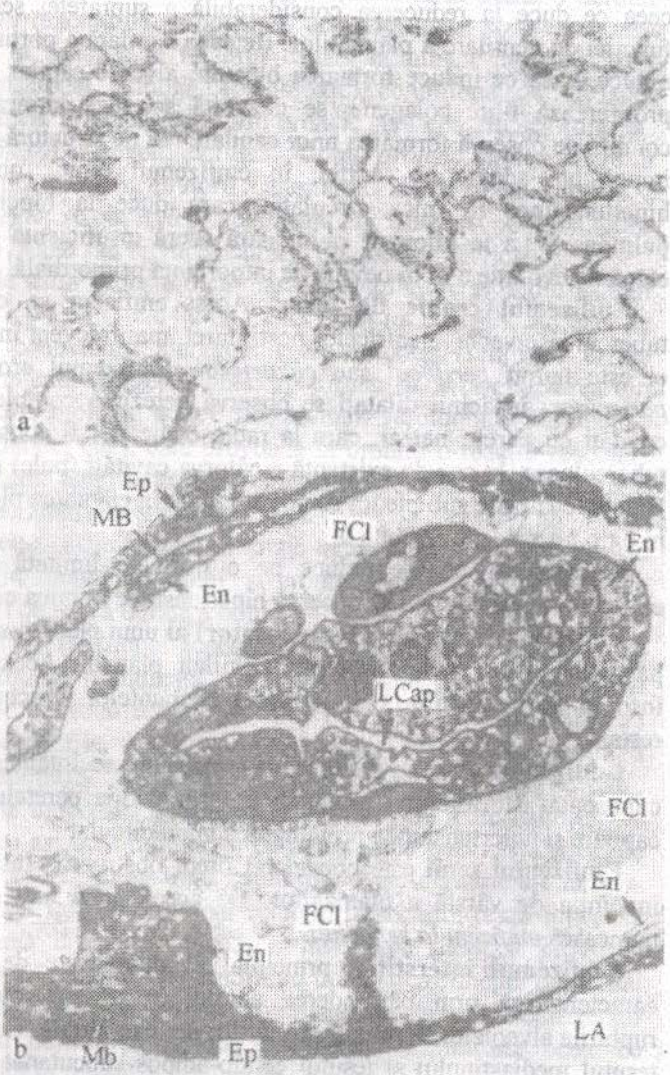


Fig. 188. Enfizem pulmonar cronic obstructiv difuz.

a – bronhiolă respiratorie dilatată considerabil, emfizem centroacinar (preparatul lui I.C.Esipova); b – scleroză intracapilară. Obliterarea lumenului capilarului (LCap) cu fibre colagene (FCl). En – endoteliu; Ep – epiteliu alveolar; MB – membrana bazală a barierei aerohematice; LA – lumenul alveolei. X 15000.

crepitație. Din lumenul bronhiilor, ai căror pereți sunt îngroșați, se stoarce exsudat muco-purulent. Mucoasa bronhiilor e hiperemiată, cu infiltrat inflamator și un număr mare de celule caliciforme; se observă hipertrofia neuniformă a stratului muscular, mai cu seamă în bronhiile mici. Când predomină modificările bronhiilor se dilată sectoarele proximale ale acinilor (bronhiolele respiratoare de ordinul 1 și 2); astfel de emfizem se numește *centroacinar* (fig.188). În caz de localizare preponderentă a modificărilor inflamatorii în bronhiile mai mari (de ex., intralobulare) dilatării este supus acinul în întregime; un astfel de emfizem este numit *panacinar*.

Extensia pereților acinului duce la extinderea și efilarea fibrelor elastice, la dilatarea canalelor alveolare, modificarea septurilor alveolare. Pereții alveolari se efilează și se îndreaptă, porii interalveolari se lărgesc, capilarele se obliterează. Bronhiolele respiratorii, conductoare de aer, se lărgesc, sacii alveolari se scurtează,

ceea ce duce la reducerea considerabilă a suprafeţei schimbului gazos, dereglarea funcţiei de ventilare a plămânilor. Reţeaua capilară a porţiunii respiratorii a acinilor se reduce, ceea ce induce formarea blocului alveolo-capilar. În capilarele interalveolare proliferează fibre colagene, se dezvoltă scleroza intracapilară (fig.188). În aceste condiţii se observă formarea unor capilare noi de structură relativ atipică, ceea ce are o importanţă adaptativă. Astfel, în emfizemul cronic obstructiv în plămâni apare hipertensiunea în mica circulaţie, care duce la hipertrofia inimii drepte (cord pulmonar). La insuficienţa pulmonară aderă insuficienţa cardiacă, care la o anumită etapă de evoluţie a bolii devine de importanţă primordială.

Emfizemul cronic de focar. Acest emfizem se dezvoltă în jurul focarelor tuberculoase vechi, cicatricelor postinfarct, mai frecvent în segmentele I – II. De aceea el este numit *perifocal* sau *cicatriceal.* Emfizemul cronic de focar, de obicei, e *panacinar;* în acinii dilataţi se observă netezirea completă a pereţilor, se formează cavităţi cu pereţii netezi, care la radioscopie pot fi considerate greşit drept caverne tuberculoase. În caz de existenţă a câtorva cavităţi (bule) emfizemul este numit *bulos.* Bulele localizate sub pleură se pot deschide în cavitatea pleurală, se dezvoltă p n e u - m o t o r a x u l s p o n t a n.

Reţeaua capilară se reduce pe o porţiune limitată a plămânului, de aceea în emfizemul perifocal nu se observă hipertensiune în mica circulaţie.

Emfizemul vicariant (compensator) al unui plămân se observă după rezecţia unei părţi din el sau pulmonectomia celuilalt plămân. Această formă de emfizem este însoţită de hipertrofia şi hiperplazia elementelor structurale ale ţesutului pulmonar restant.

Emfizemul primar (idiopatic) panacinar se întâlneşte rar, etiologia lui nu este cunoscută. Morfologic se manifestă prin atrofia peretelui alveolar, reducerea reţelei capilare şi hipertensiunea pronunţată a micii circulaţii.

Emfizemul senil este considerat drept obstructiv, însă se dezvoltă în legătură cu involuţia de vârstă a plămânilor. De aceea ar fi mai corect ca forma dată să se numească *emfizem la senectuţi.*

Emfizemul interstiţial principial se deosebeşte de toate celelalte forme. Se caracterizează prin pătrunderea aerului în ţesutul interstiţial al plămânului prin rupturile alveolelor în timpul mişcărilor de tuse forţată. Bulele de aer se pot răspândi în ţesutul mediastinului şi ţesutul celulo-adipos subcutanat de pe gât şi faţă (emfizem subcutanat). La apăsarea pe zonele umflate de aer ale pielii se aude un zgomot caracteristic (c r e p i t a ţ i e).

ASTMUL BRONŞIC

Asmul bronşic (din grec. *asthma* – sufocare) este o boală în care se observă accese de dispnee expiratorie, cauzate de reacţia alergică în arborele bronşic cu dereglarea permeabilităţii bronhiilor.

Etiologia, patogenia, clasificarea. Astmul bronşic poate fi provocat în primul rând de a l e r g e n i e x o g e n i, rolul eredităţii fiind indiscutabil. Printre cauzele, ce determină accesele repetate de astm bronşic, se evidenţiază *bolile infecţioase,* îndeosebi ale căilor respiratorii superioare, *rinosinuzitopatiile alergice,* influenţele mediului extern, acţiunea substanţelor suspendate în aer (praful de cameră şi de

producție, fumul, miresmele etc.), *factorii meteorologici* (umiditatea înaltă a aerului atmosferic, ceața) și *psihogeni* (excitațiile psihogene), utilizarea unui *șir de produse alimentare și medicamente*. În funcție de factorul cauzal dominant întâlnim astm bronșic infecțios, alergic, profesional, psihogen (psihologic), condiționat de influența mediului extern etc. Însă formele principale de astm bronșic sunt cea atopică (din lat. *athopia* – predispozanța ereditară) și infecto-alergică. *Astmul bronșic atopic* apare la acțiunea asupra organismului prin căile respiratorii a alergenilor de origine diferită.

Astmul bronșic infecto-alergic se observă la acțiunea alergenilor asupra bolnavilor cu afecțiuni bronhopulmonare acute sau cronice, cauzate de agenți infecțioși.

Patogenia acestor forme de astm bronșic e similară. Reacțiile alergice din astmul bronșic sunt legate de anticorpii celulari-reagine (IgE). Accesul de astm bronșic se dezvoltă la conexiunea alergenului cu anticorpii fixați pe celule (labrocite, bazofile etc.). Complexul antigen – anticorp format duce la eliberarea din celulele efectoare a substanțelor biologic active (histaminei, serotoninei, chininelor, substanței lent reactive a anafilaxiei etc.), care provoacă în bronhii o reacție vascular-exsudativă, spasmul musculaturii, amplificarea secreției mucusului de către mucoasa bronhiilor, ceea ce duce la dereglarea permeabilității lor.

Anatomia patologică. Modificările bronhiilor și ale plămânilor în astmul bronșic pot fi acute, declanșându-se în timpul accesului, și cronice, prezentând sechele ale acceselor repetate și a evoluției de lungă durată a bolii.

În perioada acută (în timpul accesului) a astmului bronșic în peretele bronhiilor se observă o hiperemie pronunțată a vaselor patului microcirculator și sporirea permeabilității lor. Se dezvoltă edemul mucoasei și submucoasei, infiltrarea lor cu labrocite, bazofile, eozinofile, limfocite, plasmocite. Membrana bazală a bronhiilor se îngroașă, se tumefiază. Se observă hipersecreția mucusului de către celulele caliciforme și glandele mucoase. În lumenul bronhiilor de toate calibrele se acumulează un secret mucos cu aspect stratificat și cu amestec de eozinofile și celule de epiteliu descuamat, care obturează lumenul bronhiilor mici. Examenul imuno-histochimic relevă luminescența IgE pe suprafața celulelor, care infiltrează mucoasa bronhiilor, cât și pe membrana bazală a mucoasei. Inflamația alergică provoacă obstrucția funcțională și mecanică a căilor respiratorii cu dereglarea funcției de drenaj a bronhiilor și a permeabilității lor. În țesutul pulmonar se dezvoltă emfizemul obstructiv acut, apar focare de atelectazie, survine insuficiența respiratorie, ceea ce poate duce la moartea bolnavului în timpul accesului de astm bronșic.

Accesele repetate de astm bronșic fac ca în peretele bronhiilor să se dezvolte inflamația cronică difuză, îngroșarea și hialinoza membranei bazale, scleroza septurilor interalveolare, emfizemul pulmonar cronic obstructiv. Are loc obliterarea rețelei capilare, apare hipertensiunea secundară în circulația pulmonară, care duce la hipertrofia inimii drepte și în cele din urmă la insuficiența cardio-pulmonară.

ABCESUL CRONIC

Abcesul cronic al plămânului se dezvoltă, de obicei, din cel acut și se localizează mai frecvent în segmentele II, VI, IX și X ale plămânului drept, mai rar ale plămânului stâng, adică în acele sectoare ale plămânilor, unde se întâlnesc de obicei focare de bronhopneumonie acută și abcesele acute. Structura peretelui abcesului pulmonar cronic nu diferă de cea a unui abces de altă localizare (vezi *Inflamația*). În proces sunt

antrenate drenajele limfatice ale plămânului. Pe traseul circulației limfatice eferente de la peretele abcesului cronic spre hilul pulmonar apar niște straturi intermediare albicioase de țesut conjunctiv, ceea ce duce la fibroza și deformarea țesutului pulmonar. Abcesul cronic este și o sursă de răspândire bronhogenă a inflamației purulente în plămân.

PNEUMONIA CRONICĂ

Pneumonia cronică se caracterizează printr-o combinare a mai multor procese patologice în plămâni, locul de frunte revenindu-i procesului inflamator cronic din sectoarele respiratorii. Manifestările ei clinice și morfologice se disting printr-o mare diversitate.

În pneumonia cronică sectoarele de carnificare și fibroză se combină cu cavități de abcese cronice pneumoniogene (fig.189, p.314). De-a lungul vaselor limfatice în septurile interlobulare, în țesutul perivascular și peribronșic se dezvoltă inflamația cronică și fibroza, ceea ce duce la emfizemul țesutului pulmonar, potențat de bronșita cronică (panbronșită, peribronșită deformantă). În pereții vaselor mici și de calibru mai mare apar modificări inflamatorii și sclerotice, chiar până la obliterarea lumenului. Pneumonia cronică apare de obicei în limitele unui segment sau lob în legătură cu răspândirea bronhogenă; în proces se antrenează unul sau ambii plămâni.

Una din particularitățile pneumoniei cronice este predispoziția neobișnuită la acutizări, legată de slăbirea funcției de drenaj a bronhiilor și insuficiența vaselor limfatice, prezența bronșectaziilor și a focarelor de supurație. Fiecare acutizare este însoțită de apariția focarelor recente de inflamație, mărirea dimensiunilor focarelor de leziune, amplificarea modificărilor sclerotice, care duc la pneumoscleroză și deformarea țesutului pulmonar, emfizem obstructiv, reducerea rețelei capilare nu numai în focarul de leziune, dar și mult peste limitele lui.

BOLILE INTERSTIȚIALE ALE PLĂMÂNILOR

Printre acestea rolul principal îi revine *alveolitei fibrozante (fibroase)* – grup heterogen de boli pulmonare, caracterizate printr-un proces inflamator primar în interstițiul pulmonar interalveolar – *pneumonită* – cu dezvoltarea pneumosclerozei difuze bilaterale.

Clasificarea. Se disting trei forme nozologice de alveolită fibrozantă: 1) alveolită fibrozantă idiopatică, formele acute ale căreia se numesc boala Hamman-Rich; 2) alveolită alergică exogenă; 3) alveolită fibrozantă toxică. Alveolita fibrozantă, care servește drept manifestare a altor boli, în primul rând a bolilor de sistem ale țesutului conjunctiv (bolilor reumatice) și a hepatitei virale cronice active, poartă denumirea de *sindrom Hamman-Rich.*

Alveolita fibrozantă idiopatică constituie 40-60% din toate fibrozele pulmonare difuze. Predomină formele cronice ale maladiei; boala Hamman-Rich se întâlnește cu mult mai rar. *Alveolita alergică exogenă* e răspândită larg printre persoanele, ocupate în agricultură ("plămânul fermierului"), avicultură ("plămânul avicultorului") și zootehnie, cât și în industria textilă și farmaceutică. A crescut incidența *alveolitei fibrozante toxice* printre persoanele ce contactează cu erbicidele, îngrășămintele minerale, la cele aflate la tratament în staționarele oncologice și hematologice.

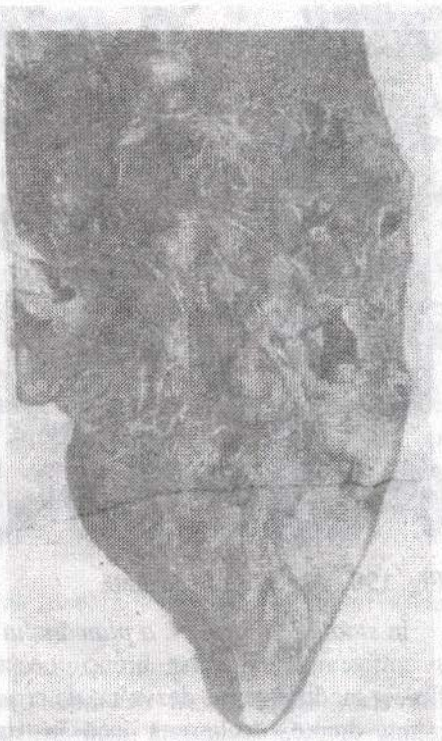


Fig. 189. Pneumonie cronică, abcese pneumoniogene.

Etiologia. Cauza apariţiei alveolitei fibrozante idiopatice nu e stabilită, se presupune că ar fi de natură virală. Printre factorii etiologici ai alveolitei alergice exogene prezintă importanţă un şir de bacterii şi fungi, praful ce conţine antigeni de origine animală şi vegetală, preparatele medicamentoase. Dezvoltarea alveolitei fibrozante toxice este legată în primul rând de acţiunea substanţelor medicamentoase, ce exercită un efect toxic pneumotrop (preparatele alchilante citostatice şi imunosupresive, antibioticele antitumorale, preparatele antidiabetice etc.).

Patogenia. Rolul principal în patogenia alveolitei fibrozante îl ocupă procesele imunopatologice, reprezentate de leziunea imunocomplexă a capilarelor septurilor interalveolare şi stromei pulmonare, la care aderă citoliza imună a celulelor (vezi *Procesele imunopatologice*). Nu se exclude, că lezarea interstiţiului pulmonar în alveolita fibrozantă idiopatică se datorează autoimunizării şi instabilităţii ereditare a colagenului stromei plămânilor. În alveolita fibrozantă toxică mecanismul imunopatologic al leziunii se poate combina cu cel toxic (acţiunea pneumotropă nemijlocită a factorului patogen).

Anatomia patologică. Studierea bioptatelor plămânilor a permis stabilirea a trei stadii de modificări morfologice pulmonare în alveolita fibrozantă (pneumonită): 1) alveolită (difuză sau granulomatoasă); 2) dezorganizarea structurilor alveolare şi pneumoscleroză; 3) formarea plămânului "în fagure".

În *stadiul de alveolită*, care poate persista timp îndelungat, are loc o infiltraţie difuză progresivă a interstiţiului alveolar, canalelor alveolare, pereţilor bronhiolelor respiratorii şi terminale cu neutrofile, limfocite, macrofagi, plasmocite. Astfel de alveolită este numită difuză (fig.190, p.342). Adesea procesul capătă un caracter nu difuz, ci granulomatos de focar. Se formează granuloame macrofagice atât în interstiţiu, cât şi în pereţii vaselor; o astfel de alveolită este numită granulomatoasă. Infiltraţia celulară duce la îngroşarea interstiţiului alveolar, compresionarea capilarelor, hipoxie.

Stadiul de dezorganizare a structurilor alveolare şi de pneumoscleroză se caracterizează printr-o leziune profundă a structurilor alveolare – distrugerea membranelor endoteliale şi epiteliale, fibrelor elastice, şi prin amplificarea infiltraţiei celulare a interstiţiului alveolar, care se extinde dincolo de limitele lui şi afectează vasele şi ţesutul perivascular. În interstiţiul alveolar se amplifică formarea fibrelor colagene, se dezvoltă pneumoscleroza difuză.

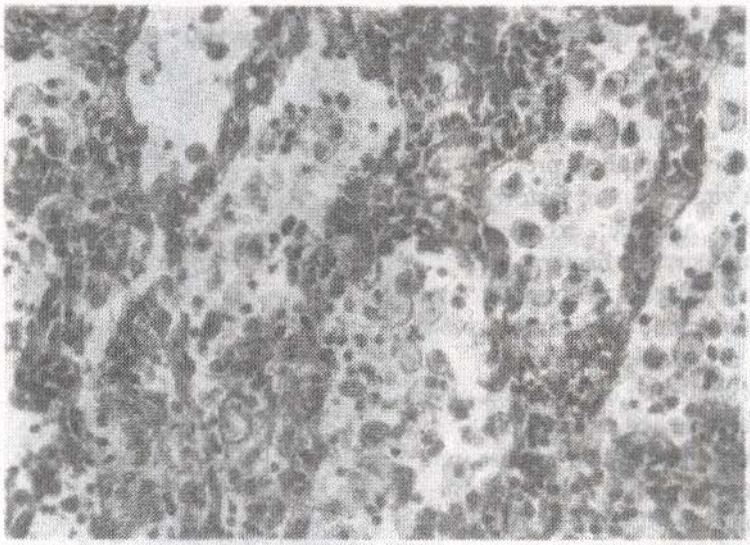


Fig. 190. Alveolită fibrozantă.

În *stadiul de formare a plămânului "în fagure"* se dezvoltă blocul alveolo-capilar şi emfizemul panacinar, bronşioloectazii, pe locul alveolelor apar chisturi cu pereţi fibroşi modificaţi. Se dezvoltă, de regulă, hipertensiunea în mica circulaţie, hipertrofia inimii drepte, declanşată încă în stadiul doi, se amplifică, în final se dezvoltă insuficienţa cardiopulmonară.

PNEUMOSCLEROZA

Pneumoscleroza (sau pneumofibroza) desemnează proliferarea ţesutului conjunctiv în plămân. Pneumoscleroza finalizează diferite procese din plămâni. Se dezvoltă în sectoarele de carnificare ale pneumoniei nevindecate, pe traseul circulaţiei limfatice eferente din focarele de inflamaţie, în jurul vaselor limfatice din septurile interlobulare, în ţesutul peribronşic şi perivascular, în finalul pneumonitei etc.

În pneumoscleroză în legătură cu scleroza vaselor, reducerea reţelei capilare apare hipoxia ţesutului pulmonar. Ea activează funcţia colagenogenezică a fibroblaştilor, facilitând astfel evoluţia pneumosclerozei şi încetinirea circulaţiei sanguine în mica circulaţie. Se dezvoltă hipertrofia ventriculului drept al inimii (c o r d p u l m o n a r), care se poate încheia cu decompensarea cardiacă.

În caz de progresare a pneumosclerozei, de activizare a bronşitei, de dezvoltare a emfizemului obstructiv de focar sau difuz are loc r e s t r u c t u r a r e a treptată a ţ e s u t u l u i p u l m o n a r (modificarea structurii acinului, formarea structurilor pseudoglandulare, scleroza pereţilor bronhiolelor şi vaselor, reducerea capilarelor), d e f o r m a r e a lui cu formarea unor dilatări cistice ale alveolelor şi a câmpurilor de fibroză pe locul ţesutului distrus. Pneumoscleroza însoţită de fibroză, emfizem, distrucţie, reparaţie, restructurarea şi deformarea plămânului este numită *pneumocioză*.

PNEUMOCONIOZELE

Pneumoconiozele – vezi *Bolile profesionale şi Afecţiunile pulmonare cronice nespecifice.*

CARCINOMUL PULMONAR

Carcinomul pulmonar în majoritatea covârşitoare a cazurilor se dezvoltă din epiteliul bronhiilor şi foarte rar – din epiteliul alveolar. De aceea când se vorbeşte despre carcinomul pulmonar se are în vedere în primul rând *cancerul bronhogen* al plămânului; *cancerul pneumoniogen* al plămânului se depistează doar în 1% de cazuri. Din anul 1981 carcinomul pulmonar ocupă primul loc în lume printre tumorile maligne atât după ritmurile de creştere a morbidităţii, cât şi a mortalităţii. Morbiditatea şi mortalitatea prin cancer (carcinom) pulmonar sunt mai înalte în ţările economic dezvoltate. Astfel, în Marea Britanie, Scoţia şi Ungaria în a. a. 1985-1986 morbiditatea de cancer pulmonar la 1 mln. de locuitori constituia respectiv 1068, 1158 şi 990 de oameni.

Printre bolnavii de cancer pulmonar predomină bărbaţii, la ei boala se întâlneşte de 4 ori mai frecvent, decât la femei.

Etiologia şi patogenia nu sunt echivalente pentru cancerul pulmonar central şi periferic (vezi mai jos clasificarea cancerului pulmonar). În etiologia cancerului pulmonar central au importanţă în primul rând inspirarea substanţelor cancerigene, fumatul ţigaretelor. Printre bolnavii de cancer pulmonar până la 90 % sunt fumători. Dezvoltarea cancerului pulmonar periferic este favorizată de substanţele cancerigene, care pătrund cu sângele şi limfa. Un anumit rol în dezvoltarea cancerului pulmonar îl joacă procesele inflamatorii cronice, care duc la dezvoltarea pneumosclerozei, bronşitei cronice, bronşectaziilor, deoarece aceste procese stau la baza dezvoltării hiperplaziei, displaziei şi metaplaziei epiteliului, care facilitează evoluţia cancerului (modificări precanceroase). Morfogeneza cancerului pulmonar central e legată de astfel de modificări precanceroase ale epiteliului bronhiilor de calibru mare ca hiperplazia bazocelulară, displazia şi metaplazia pavimentoasă. Morfogeneza cancerului pulmonar periferic e alta. S-a demonstrat, că această formă de cancer apare în focarele de pneumoscleroză după suportarea tuberculozei, pneumoniei, infarctului pulmonar, în jurul corpilor străini ("cancer în cicatrice"). În cicatrice apar un şir de condiţii, care contribuie la transformarea malignă a celulelor: depozitarea cancerigenilor predominant exo- şi endogeni, hipoxia, imunosupresia locală, dereglarea corelaţiilor intercelulare ş.a. Astfel se face că în focarele de pneumoscleroză în caz de cancer periferic se depistează un spectru mai larg de modificări pretumorale decât în bronhiile de calibru mare: hiperplazia bazocelulară, metaplazia pavimentoasă, displazia epiteliului bronhiilor mici, bronhiolelor şi alveolelor, hiperplazia adenomatoasă şi aşa-numitele "tumorele". Momentul cheie în patogenia cancerului pulmonar îl constituie *leziunea genomului* celulei epiteliale. Se disting trei tipuri de modificări genetice: *aberaţii cromozomiale, mutaţii punctiforme, activarea şi lezarea protooncogenelor* (protooncogenele reprezintă gene normale ale celulelor, strămoşii oncogenelor virale şi nevirale).

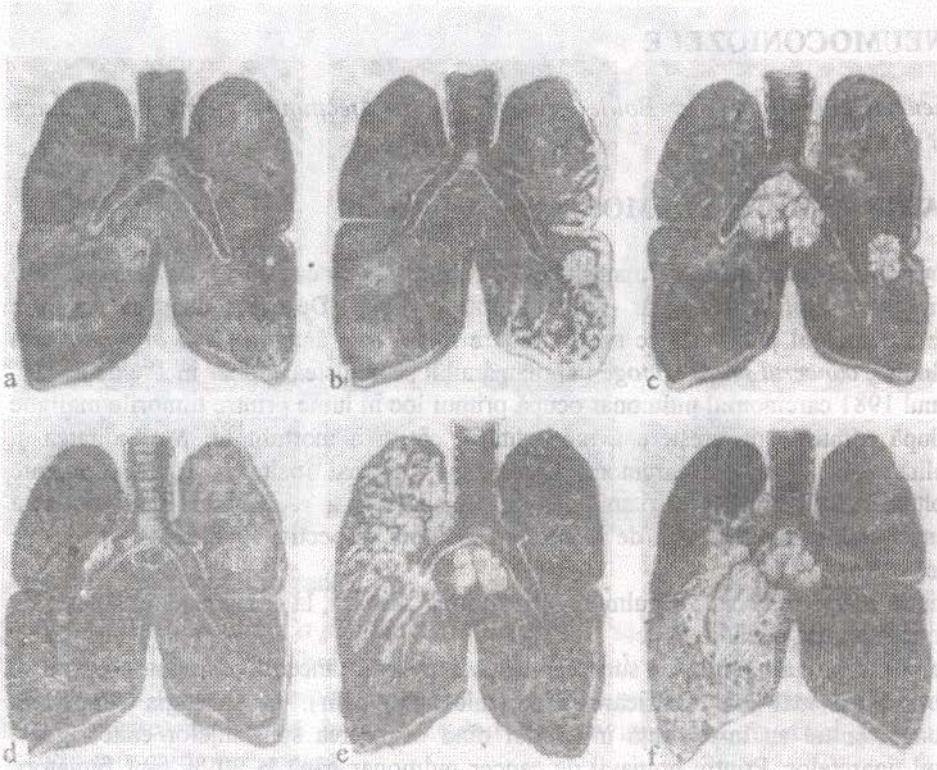


Fig. 191. Prezentare schematică a formelor de carcinom pulmonar.

Rândul de sus – cancer periferic, de jos – cancer central.

Clasificarea carcinomului pulmonar ţine cont de localizare, caracterul de creştere, forma macroscopică şi tabloul microscopic (vezi mai jos).

Clasificarea clinico-anatomică a carcinomului pulmonar [după Strukov A.I., 1956].

După localizare: 1) parahilar (central), cu punct de plecare din bronhia principală, lobară şi din partea proximală a bronhiei segmentare; 2) periferic, cu punct de plecare din partea periferică a bronhiei segmentare şi ramificaţiile ei, precum şi din epiteliul alveolar; 3) mixt (masiv).

După caracterul de creştere: 1) exofit (endobronşic); 2) endofit (exobronşic şi peribronşic);

După forma macroscopică: 1) în formă de placă; 2) polipos; 3) endobronşic difuz; 4) nodular; 5) ramificat; 6) nodular-ramificat.

După aspectul microscopic: 1) carcinom pavimentos (epidermoid); 2) adenocarcinom; 3) carcinom nediferenţiat anaplastic: microcelular, macrocelular; 4) carcinom adenoscuamos (adeno-pavimentos); 5) carcinomul glandelor bronşice: adenoido-chistic, mucoepidermoid.

Anatomia patologică. Morfologia cancerului pulmonar parahilar (central), periferic şi mixt (masiv) e diferită.

Cancerul parahilar (central) se constată în 45-50 % de cazuri de cancer pulmonar. Se dezvoltă în mucoasa bronhiei principale, lobare şi în partea iniţială a bronhiei segmentare, la început sub formă de nodul mic (placă) sau polip, ulterior în funcţie de

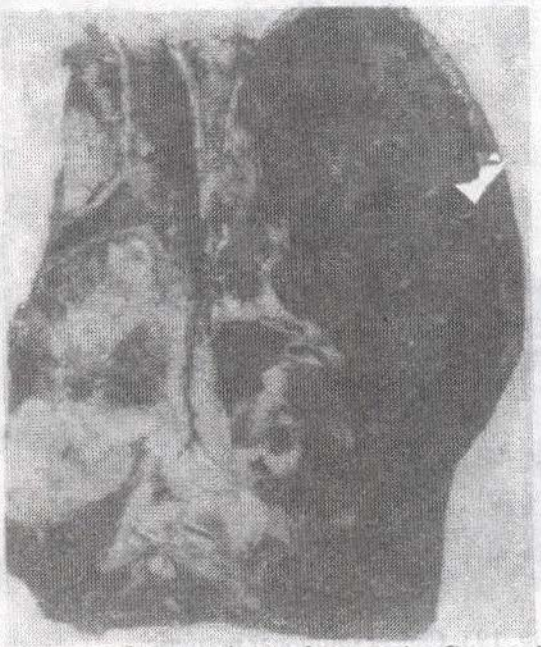


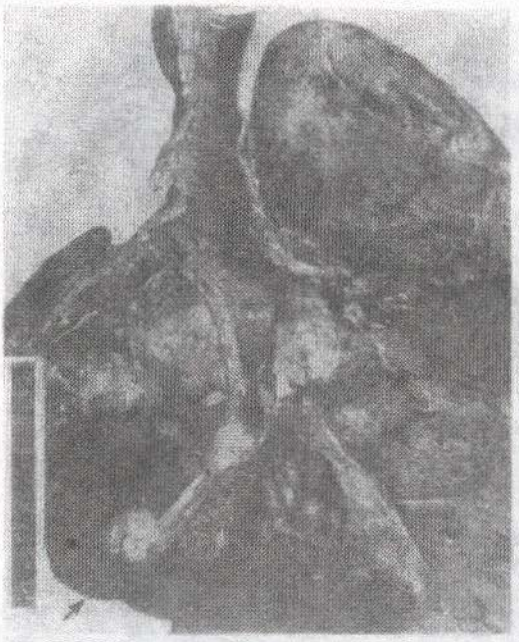
Fig. 192. Cancer pulmonar parahilar (central).

caracterul creşterii (exofită, endofită) capătă forma cancerului endobronşic difuz, nodular, ramificat sau nodular-ramificat (fig. 191, 192). Neatingând dimensiuni mari, frecvent şi de timpuriu, se complică prin atelectazie segmentară sau lobară, satelit aproape permanent al cancerului parahilar. Atelectazia duce la dereglarea funcţiei de drenaj a bronhiei, dezvoltarea pneumoniei, abcesului, bronşectaziilor, mascând astfel cancerul bronşic de dimensiuni mici. Dintr-o bronhie de calibru mare tumoarea cu creştere endofită se răspândeşte pe ţesutul mediastinului, pericard şi pleură. Pleurezia, care se dezvoltă în acest caz, are un caracter serohemoragic sau hemoragic. Cancerul parahilar are mai frecvent structura celui pavimentos, rareori – a adenocarcinomului sau carcinomului nediferenţiat.

Cancerul periferic se depistează în 50–55% de cazuri de cancer pulmonar. Apare în mucoasa porţiunii periferice a bronhiei segmentare, în ramificările mai mici ale acesteia şi în bronhiole, rareori – în epiteliul alveolar (fig. 191–193). Cancerul periferic timp îndelungat creşte expansiv în formă de nodul, atingând uneori dimensiuni mari (diametrul până la 5–7 cm). Nu se manifestă clinic până când nu este depistat la un examen accidental, nu atinge pleura (pleurezie) sau bronhia principală şi segmentară, comprensionarea şi invadarea cărora cauzează dereglarea funcţiei de drenaj a bronhiilor şi atelectazia prin compresiune sau prin obturaţie. Adesea cancerul se dezvoltă în regiunea unei cicatrice (capsula focarelor vindecate de tuberculoză, infarctul pulmonar cicatrizat etc.) în apropierea pleurei în orice sector al plămânului, poate trece pe pleură, din care cauză ea se îngroaşă şi în cavitatea pleurală se acumulează exsudat serohemoragic sau hemoragic, care compresionează plămânul. Manifestările cele mai precoce ale unui cancer periferic de dimensiuni mici pot fi numeroasele metastaze hematogene. Cancerul periferic are structura adenocarcinomului, mai rar a carcinomului scuamocelular sau nediferenţiat.

Cancerul mixt (masiv) al plămânului se întâlneşte rar (în 2–5% de cazuri). El reprezintă un ţesut moale albicios, adesea în curs de necrozare, care ocupă întreg lobul sau chiar întreg plămânul (vezi fig. 194). Sursa de dezvoltare a acestui tip de cancer continuă să rămână o enigmă. Cancerul masiv de cele mai multe ori are structura celui nediferenţiat sau a adenocarcinomului.

Aspectul microscopic al cancerului pulmonar e divers, fapt determinat atât de diversitatea originii lui (epiteliul de înveliş şi glandular al bronhiilor, pneumocitele de tipul doi, celulele endocrine), cât şi de gradul de diferenţiere a



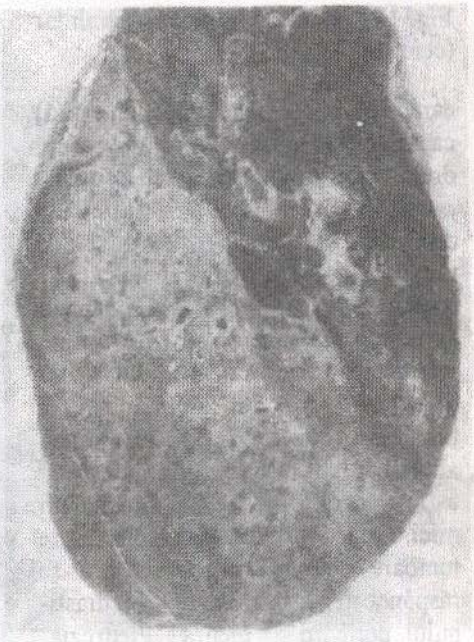


Fig. 193. Cancer pulmonar periferic.
Fig. 194. Cancer pulmonar mixt (masiv).

tumorii (cancer diferenţiat şi nediferenţiat). În cancerul diferenţiat persistă, de regulă, semne ale ţesutului, din care el provine: mucogeneza – în adenocarcinom, cheratogeneza – în cancerul spinocelular.

Carcinomul spinocelular (epidermoid sau pavimentos) poate fi înalt diferenţiat, moderat diferenţiat şi diferenţiat. Pentru cancerul înalt diferenţiat e caracteristică formarea cheratinei în multe celule cu constituirea perlelor canceroase (sau cheratozice) (cancer spinocelular cornificat – vezi fig. 104), pentru forma moderat diferenţiată sunt caracteristice mitozele şi polimorfismul celulelor, din care unele conţin cheratină; pentru cancerul spinocelular slab diferenţiat e caracteristic un polimorfism şi mai pronunţat al celulelor şi nucleelor (prezenţa celulelor poligonale şi fusiforme), un număr mare de mitoze; cheratina se depistează doar în celulele solitare.

Adenocarcinomul pulmonar de asemenea poate avea un grad diferit de diferenţiere. Adenocarcinomul înalt diferenţiat constă din structuri acinoase, tubulare sau papilifere, celulele căror produc mucus (fig.195, p.347); adenocarcinomul moderat diferenţiat are structură glandulo-solidă, bogată în mitoze, mucogeneza se observă doar la o parte din celule; adenocarcinomul slab diferenţiat constă din structuri solide, ale căror celule poligonale sunt capabile de a produce mucus. O variantă a adenocarcinomului este *cancerul bronhioalveolar.*

Carcinomul nediferenţiat anaplastic al plămânului poate fi microcelular şi macrocelular. Cancerul microcelular constă din celule mici de tipul limfocitelor sau a bobului de ovăz cu nuclee hipercrome; celulele cresc în formă de cuiburi sau cordoane (vezi fig.107). În unele cazuri ele manifestă activitate endocrină – sunt capabile să producă ACTH, serotonină, calcitonină şi alţi hormoni; electrono-

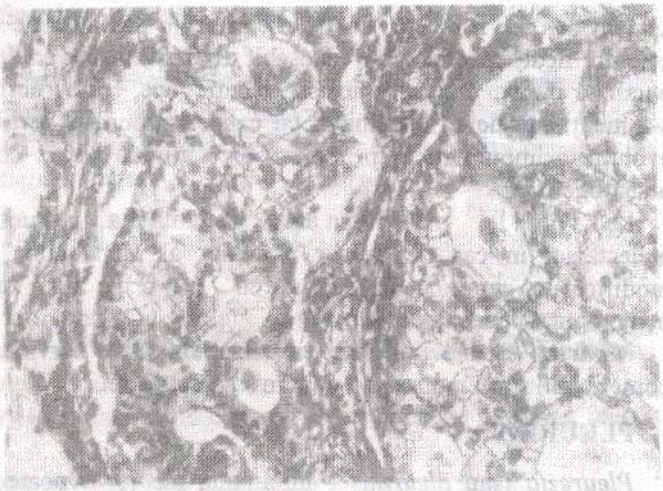


Fig. 195. Adenocarcinom pulmonar, mucus în lumenul acinilor structurilor glandulare.

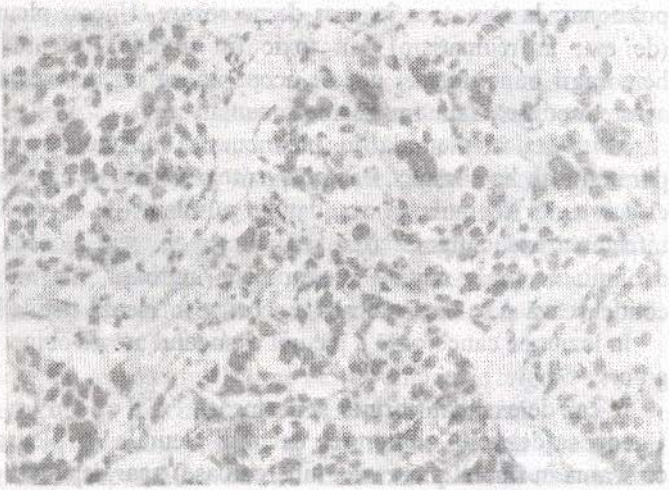


Fig. 196. Carcinom pulmonar macrocelular.

microscopic în citoplasma acestor celule se depistează granule neurosecretoare. Cancerul microcelular poate fi însoţit de hipertensiune arterială. Un astfel de cancer este numit *apudom malign.* Cancerul macrocelular este reprezentat de celule mari polimorfe, adesea gigante polinucleate (fig.196), care nu pot produce mucus.

Carcinomul adenopavimentos al plămânului este numit şi *mixt*, deoarece reprezintă o combinare a două forme – adenocarcinomului şi a cancerului pavimentos (sau scuamos). *Carcinomul glandelor bronşice*, care are o structură adenoido-chistică sau mucoepidermoidă, se întâlneşte destul de rar.

Complicaţii ale cancerului pulmonar sunt metastazele, care pot fi considerate manifestare a progresiei tumorale şi leziuni pulmonare secundare. Metastazele cancerului, atât limfogene cât şi hematogene, se observă în 70% de cazuri. Primele metastaze limfogene apar în ganglionii limfatici peribronşici şi de bifurcaţie,

apoi în cei cervicali etc. Dintre metastazele hematogene cele mai caracteristice sunt cele din ficat, encefal, oase (deosebit de frecvent în vertebre) şi suprarenale. Cancerul parahilar dă mai frecvent metastaze limfogene, cel periferic – hematogene. După cum s-a menţionat deja, la bolnavii cu cancer pulmonar periferic (cu dimensiuni mici şi evoluţie asimptomatică) primele semne clinice pot fi condiţionate de metastazarea hematogenă.

Leziunile pulmonare secundare sunt condiţionate de dezvoltarea atelectaziei în caz de cancer parahilar al plămânului. Din acest grup fac parte modificările, care apar în legătură cu necroza tumorii: formarea cavităţilor, hemoragia, supuraţia etc.

Moartea bolnavilor de cancer pulmonar survine din cauza metastazelor, complicaţiilor pulmonare secundare sau a caşexiei.

PLEUREZIA

Pleurezia (sau *pleurita*) – inflamaţia pleurei – poate fi de etiologie diversă. De obicei se asociază la procesele inflamatorii acute sau cronice din plămâni, la infarctul pulmonar, la tumoarea în curs de necrozare. Uneori pleurezia poartă caracter alergic (de ex., în reumatism) sau toxic (în uremie). Pleura viscerală devine mată, cu hemoragii punctiforme, uneori acoperită cu un depozit fibrinos. Pe pleura parietală aceste modificări sunt mai slab pronunţate.

În cavitatea pleurală în pleurezie se acumulează exsudat seros, serofibrinos, purulent sau hemoragic. Dacă depozitele fibrinoase nu conţin exsudat lichid *pleurezia este uscată*. Acumularea exsudatului purulent (de obicei în pneumonia abcedantă sau infectarea exsudatului seros) se numeşte *empiem pleural*. Empiemul uneori capătă o evoluţie cronică: foiţele pleurale se îngroaşă, se îmbibă cu calciu, puroiul se condensează şi se încapsulează, uneori se formează fistule în cutia toracică.

În leziunea canceroasă a pleurei exsudatul are de obicei caracter hemoragic.

În caz de exsudat fibrinos se formează aderenţe, foiţele pleurale se îngroaşă. Uneori se dezvoltă obliterarea cavităţii pleurale, în pleura modificată cicatriceal (mai cu seamă în finalul pleureziei tuberculoase) apar depuneri de calciu. În caz de avansare pronunţată a proceselor fibroplastice din cavitatea pleurală ţesutul fibros proliferat poate umplea toată cavitatea pleurală; el compresionează plămânul şi provoacă colapsul lui. Un atare proces din cavitatea pleurală este desemnat ca *fibrotorax*.

AFECŢIUNILE TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Afecţiunile tractului gastrointestinal se disting printr-o mare diversitate. Unele din ele reprezintă maladii primare de sine stătătoare şi constituie obiectul de studiu al unui compartiment mare al medicinei – gastroenterologiei, altele se dezvoltă în mod secundar în cadrul diferitelor boli infecţioase şi neinfecţioase, dobândite sau ereditare.

Modificările tractului gastrointestinal pot fi de natură inflamatoare, distrofică, disregeneratorie, hiperplazică şi tumorală. Perceperea esenţei acestor modificări, mecanismului dezvoltării şi diagnosticarea sunt favorizate de studierea morfologică a bioptatelor din esofag, stomac şi intestin, prelevate prin biopsie, ceea ce face

posibilă aplicarea metodelor fine de explorare, cum ar fi cele histochimice, electronomicroscopice, radioautografice.

În acest compartiment vor fi examinate cele mai importante maladii ale vestibulului faringian şi ale faringelui, glandelor salivare, esofagului, stomacului şi intestinului. Afecţiunile sistemului dento-maxilar şi ale organelor cavităţii bucale sunt descrise aparte (vezi *Bolile sistemului dento-maxilar şi ale organelor cavităţii bucale*).

AFECŢIUNILE VESTIBULULUI FARINGIAN ŞI ALE FARINGELUI

Dintre bolile vestibulului faringian şi ale faringelui prezintă importanţă a n g i n a (din lat. *angere* – a sugruma), sau amigdalita – o boală infecţioasă cu modificări inflamatorii manifeste în ţesutul limfoid al faringelui şi amigdalelor palatine. Această maladie este răspândită pe larg şi se întâlneşte deosebit de frecvent în perioada rece a anului.

Anginele se împart în acute şi cronice. Mai importantă este angina acută.

Etiologia şi patogenia. Apariţia anginei e condiţionată de influenţa diferiţilor agenţi patogeni, cei mai importanţi fiind stafilococul, streptococul, adenovirusurile, asociaţiile de microbi.

La dezvoltarea anginei contribuie atât factorii e x o g e n i, cât şi e n d o g e n i. Rolul primordial îi revine infecţiei, care pătrunde transepitelial sau pe cale hematogenă, însă mai frecvent aceasta-i o autoinfecţie, provocată de o suprarăcire generală sau locală, de o traumă. Dintre factorii endogeni prezintă importanţă în primul rând particularităţile de vârstă ale aparatului limfoid al faringelui şi ale reactivităţii organismului, prin ce se poate explica dezvoltarea frecventă a anginei la copiii mai mari şi adulţii de 35-40 ani, precum şi cazurile rare de angină la copiii mici şi la bătrâni. În dezvoltarea amigdalitei cronice un rol important îl joacă f a c t o r u l a l e r g i c.

Anatomia patologică. Se disting următoarele forme morfo-clinice de *angină acută:* cataralâ, fibrinoasă, purulentă, lacunară, foliculară, necrotică şi gangrenoasă.

În *angina cataralâ* mucoasa amigdalelor palatine şi a pilierilor palatini e puternic hiperemiată sau cianotică, mată, acoperită cu mucus. Exsudatul e seros sau mucoleucocitar. Uneori el ridică puţin epiteliul şi formează vezicule mici cu un conţinut tulbure. În *angina fibrinoasă* pe suprafaţa mucoasei amigdalelor apar pseudomembrane fibroase albe-gălbui. Cel mai des se întâlneşte *angina difteroidă,* observată, de obicei, în difterie. Pentru *angina purulentă* e caracteristică mărirea în dimensiuni a amigdalelor din cauza edemului şi infiltrării cu neutrofile. Inflamaţia purulentă în majoritatea cazurilor are un caracter difuz *(angina flegmonoasă),* rareori limitându-se la un teren mai mic *(abces amigdalian).* E posibilă propagarea procesului supurativ pe ţesuturile adiacente şi diseminarea infecţiei. *Angina lacunară* se caracterizează prin acumularea în adâncul lacunelor a exsudatului seros, mucos sau purulent cu impurităţi de epiteliu descuamat. Pe măsură ce exsudatul se acumulează în lacune el apare pe suprafaţa amigdalei mărite sub formă de pseudomembrane gălbui-albicioase, care se detaşează uşor. În *angina foliculară* amigdalele sunt mari, hiperemiate, foliculii sunt măriţi considerabil în dimensiuni, în centrul lor depistându-se sectoare de liză purulentă. În ţesutul limfoid dintre foliculi se observă hiperplazia elementelor limfoide

şi acumulări de neutrofile. În *angina necrotică* se observă o necroză superficială sau profundă a mucoasei cu formarea unor defecte cu marginile neregulate *(angina ulcero-necrotică)*. În legătură cu aceasta nu sunt o raritate hemoragiile în mucoasa vestibulului faringian şi amigdale. Angina însoţită de scindarea gangrenoasă a ţesutului amigdalian este numită *angină ganrenoasă*. Angina necrotică şi gangrenoasă se observă mai ales în scarlatină, leucoza acută.

O varietate deosebită reprezintă *angina ulcero-membranoasă Simonovski-Plaut-Vincent*, cauzată de simbioza bacteriei fusiforme cu spirochetele obişnuite ale cavităţii bucale. Această angină are caracter epidemic. O importanţă de sine stătătoare o are forma numită *angina septică sau angina în aleukia alimentaro-toxică*, care apare după utilizarea în alimentaţie a produselor din cereale care au iernat în câmp. Forme particulare de angină sunt acele care au o localizare neobişnuită: angina amigdalei linguale, tubulare sau rinofaringiene, angina pilierilor palatini etc.

În angina cronică (amigdalita cronică), ce prezintă o consecinţă a recidivelor repetate (angină recidivantă), are loc hiperplazia şi scleroza ţesutului limfoid al amigdalelor, scleroza capsulei, lărgirea lacunelor, exulcerarea epiteliului. Uneori se observă o hiperplazie pronunţată a întregului aparat limfoid al vestibulului faringian şi al faringelui.

Modificările din faringe şi amigdale atât în angina acută, cât şi în cea cronică, sunt însoţite de hiperplazia ţesutului ganglionilor limfatici cervicali.

Complicaţiile anginei pot avea caracter local şi general. Complicaţiile cu caracter local sunt generate de trecerea procesului inflamator pe ţesuturile circumiacente şi dezvoltarea *abcesului paraamigdalian, sau retrofaringian, inflamaţiei flegmonoase a ţesutului celular al faringelui, tromboflebitei*. Dintre complicaţiile cu caracter general ale anginei merită să fie numit *sepsisul*. Angina e implicată şi în dezvoltarea *reumatismului, glomerulonefritei* şi a altor maladii infecto-alergice.

AFECŢIUNILE GLANDELOR SALIVARE

Glandele salivare cel mai des sunt supuse proceselor inflamatorii. Inflamaţia glandelor salivare se numeşte *sialoadenită*, iar a glandelor parotide – *parotidită*. Sialoadenitele şi parotiditele pot avea caracter seros şi purulent. De obicei ele apar în mod secundar în caz de pătrundere a infecţiei pe cale hematogenă, limfogenă sau intraductală.

O formă deosebită de sialoadenită cu distrugerea glandelor de către infiltratul celular limfo-macrofagic este caracteristică pentru (uscăciunea mucoasei bucale) *sindromul Gouge-Sjögren* sau *xerodermatoză*.

Uscăciunea mucoasei bucale (xerodermatoza) este sindromul insuficienţei glandelor exocrine, combinat cu poliartrită. Dintre factorii etiologici cea mai verosimilă pare a fi infecţia virală şi predispozanţa genetică. Baza patogenezei o constituie autoimunizarea, totodată xerodermatoza se combină cu multe boli autoimune (artrita reumatoidă, struma Hashimoto) şi virotice (hepatita virală cronică activă). Unii autori plasează sindromul Gouge–Sjögren printre bolile reumatice.

Boli de sine stătătoare ale glandelor salivare sunt *parotidita epidemică*, cauzată de mixovirus, *citomegalia*, al cărei agent patogen este virusul citomegaliei, precum şi tumorile (vezi de asemenea *Bolile sistemului dento-maxilar şi ale organelor cavităţii bucale*).

AFECȚIUNILE ESOFAGULUI

Bolile esofagului nu sunt numeroase. Cel mai des se întâlnesc diverticulele, inflamația (esofagita) și tumorile (cancerul).

Diverticulul esofagului reprezintă o bombare oarbă a peretelui lui, care poate antrena toate straturile esofagului *(diverticul adevărat)* sau numai mucoasa și stratul submucos, care proemină printre fisurile stratului muscular *(diverticul muscular)*. În funcție de localizare și topografie se disting diverticule faringo-esofagiene, de bifurcație, epinefrale și multiple, iar după particularitățile genezei lor – diverticule aderențiale, condiționate de procesele inflamatorii din mediastin, și de relaxare, la baza cărora se află relaxarea locală a peretelui esofagului. Diverticulul esofagian se poate complica prin inflamarea mucoasei lui – *diverticulită*.

Cauzele diverticulului pot fi congenitale (insuficiența calitativă a țesutului conjunctiv și muscular din peretele esofagului, faringelui) și dobândite (inflamația, scleroza, stenoza cicatriceală, creșterea presiunii în interiorul esofagului).

Esofagita – inflamația mucoasei esofagului – se dezvoltă de obicei în mod secundar în multe boli, rareori este primară. Poate fi acută și cronică.

Esofagita acută, observată la acțiunea factorilor chimici, termici și mecanici, într-o serie de boli infecțioase (difterie, scarlatină, tifosuri), reacții alergice, poate fi *catarală, fibrinoasă, flegmonoasă, ulceroasă, gangrenoasă*. O formă particulară a esofagitei este cea *membranoasă*, când are loc detașarea mulajului mucoasei esofagului. După o esofagită membranoasă profundă, instalată în caz de arsuri chimice, se formează *stenoze cicatriceale ale esofagului*.

În *esofagita cronică*, dezvoltarea căreia e condiționată de excitarea cronică a esofagului (acțiunea alcoolului, fumatul, alimente fierbinți) sau dereglarea circulației sanguine în peretele lui (staza venoasă în decompensarea cardiacă, hipertensiunea portală), mucoasa e hiperemiată și edematiată, cu zone de distrucție a epiteliului, leucoplazie și scleroză. Pentru *esofagita cronică specifică*, întâlnită în tuberculoză și sifilis, e caracteristic tabloul morfologic al inflamației respective.

O formă particulară prezintă *reflux-esofagita*, în care se constată inflamație, eroziuni și ulcerații (esofagită erozivă, ulceroasă) pe mucoasa porțiunii inferioare a esofagului în legătură cu regurgitarea în ea a conținutului gastric (esofagită peptică, de regurgitare).

Cancerul esofagian apare mai des la hotarul treimei medii și inferioare a esofagului, ceea ce corespunde nivelului bifurcației traheii. Mult mai rar se întâlnește în partea proximală a esofagului și la intrarea în stomac. Cancerul esofagian constituie 2-5% din toate neoformațiunile maligne.

Etiologia. Predispun la dezvoltarea cancerului esofagian excitarea cronică a mucoasei esofagului (alimentele fierbinți, indigestia, alcoolul, fumatul), modificările cicatriceale după arsuri, infecțiile gastrointestinale cronice, dereglările anatomice (diverticule, ectopia epiteliului cilindric și a glandelor gastrice ș.a.). Dintre modificările precanceroase prezintă importanță leucoplazia și displazia gravă a epiteliului mucoasei.

Anatomia patologică. Se disting următoarele forme macroscopice de cancer esofagian: inelar dens, papilar și exulcerat. *Cancerul inelar dens* reprezintă o formațiune tumorală, care cuprinde circular peretele esofagului pe o anumită porțiune. Lumenul esofagului este îngustat. La necrozarea și exulcerarea

tumorii permeabilitatea esofagului se restabileşte. *Cancerul papilar* al esofagului se aseamănă cu cancerul fungiform al stomacului. Se necrozează uşor, cu formarea de ulceraţii ce pătrund în organele şi ţesuturile vecine. *Cancerul exulcerat* reprezintă o ulceraţie canceroasă, de formă ovală, întinsă de-a lungul esofagului.

Printre formele m i c r o s c o p i c e de cancer esofagian se disting *carcinomul in situ, carcinomul scuamocelular, adenocarcinomul, carcinomul adenoscuamos, adenochistic, mucoepidermoid şi nediferenţiat.*

M e t a s t a z a r e a cancerului esofagian se produce mai ales pe cale limfogenă.

C o m p l i c a ţ i i l e sunt legate de invadarea organelor limitrofe – traheei, stomacului, mediastinului, pleurei. Se formează fistule esofago-traheale, se dezvoltă pneumonia prin aspiraţie, abcesul şi gangrena plămânului, empiemul pleural, mediastinita purulentă. În cancerul esofagian devreme apare caşexia.

BOLI DE STOMAC

Dintre afecţiunile stomacului cea mai mare importanţă o au gastrita, boala ulceroasă şi cancerul.

GASTRITA

Gastrita (din grec. *gaster* – stomac) este o afecţiune inflamatorie a mucoasei stomacului care poate fi acută şi cronică.

Gastrita acută

Etiologia şi patogenia. Dezvoltarea gastritei este facilitată de excitarea mucoasei prin abundenţa de alimente, alimente greu digerabile, picante, reci sau fierbinţi, băuturi alcoolice, preparate medicamentoase (salicilaţi, sulfamide, corticosteroizi, biomicină, digitală ş.a.), substanţe chimice (noxe profesionale). Un rol considerabil îl joacă de asemenea microbii (stafilococul, salmonelele) şi toxinele, produsele dereglărilor metabolice. În unele cazuri, spre exemplu în intoxicaţiile cu alcool, produse alimentare de proastă calitate, factorii patogeni influenţează nemijlocit asupra mucoasei stomacului – *gastrite exogene*, în altele această acţiune este intermediată şi realizată cu ajutorul mecanismelor vasculare, nervoase, umorale şi imune – *gastrite endogene*, la care se referă gastrita infecţioasă hematogenă, gastrita eliminativă în uremie, gastrita alergică, de stază ş.a.

Anatomia patologică. Inflamaţiei poate fi supusă mucoasa întregului stomac *(gastrită difuză)* sau anumite porţiuni ale ei *(gastrită în focar)*, în legătură cu ce se distinge *gastrita fundică, antrală, piloro-antrală şi piloro-duodenală.*

În funcţie de particularităţile m o d i f i c ă r i l o r m o r f o l o g i c e ale mucoasei gastrice se disting următoarele forme de gastrită acută: 1) catarală (simplă); 2) fibrinoasă; 3) purulentă (flegmonoasă); 4) necrotică (corozivă).

În g a s t r i t a c a t a r a l ă *(simplă)* mucoasa gastrică e îngroşată, edematiată, hiperemiată, acoperită cu mase mucilaginoase, cu multiple hemoragii neînsemnate, eroziuni. La examen microscopic se constată distrofie, necrobioză şi descuamarea epiteliului superficial, celulele căruia se disting printr-o mucogeneză exagerată. Descuamarea celulelor duce la formarea eroziunilor. Gastritele însoţite de eroziuni multiple se numesc *erozive*. Glandele gastrice sunt slab modificate, însă activitatea lor secretoare este inhibată. Mucoasa este infiltrată de un exsudat seros, sero-mucos sau

sero-leucocitar. Tunica mucoasei este hiperemiată şi edemaţiată, infiltrată cu neutrofile, se întâlnesc hemoragii prin diapedeză.

În *gastrita fibrinoasă* pe suprafaţa mucoasei îngroşate se formează o pseudomembrană de culoare cenuşie sau cafenie-gălbuie. Profunziunea necrozei mucoasei în această formă poate fi diferită, din care cauză se distinge varianta *crupoasă* (necroză superficială) *şi difteroidă* (necroză profundă) de gastrită fibrinoasă.

În *gastrita purulentă* sau *flegmonoasă*, peretele stomacului se îngroaşă considerabil, îndeosebi pe contul mucoasei şi a submucoasei. Pliurile mucoasei sunt abrutizate, cu hemoragii, depozite fibrinopurulente. De pe suprafaţa secţiunii se scurge un lichid purulent galben-verzui. Infiltratul leucocitar, care conţine un număr mare de microbi, cuprinde difuz mucoasa, stratul muscular al stomacului şi peritoneul ce-l acopere, din care cauză în gastrita flegmonoasă se dezvoltă adesea perigastrita şi peritonita. Se dezvoltă în ulcerul cronic şi cancerul exulcerat al stomacului.

Gastrita necrotică apare, de obicei, la pătrunderea în stomac a substanţelor chimice (alcalii, acizi ş.a.), care cauterizează şi distrug mucoasa *(gastrită corozivă).* Necroza poate cuprinde porţiunile superficiale sau profunde ale mucoasei, poate fi de coagulare sau de colicvaţie. Modificările necrotice se soldează, de obicei, cu formarea eroziunilor sau a ulceraţiilor acute, ceea ce poate duce la dezvoltarea flegmonului şi perforarea stomacului.

Consecinţele gastritei acute depind de profunzimea leziunilor mucoasei (peretelui) stomacului. Gastrita cataralâ poate sfârşi cu restabilirea completă a mucoasei. Recidivele frecvente pot fi cauza gastritei cronice. Modificările distructive considerabile, induse de gastrita flegmonoasă şi necrotică, generează atrofia mucoasei şi deformarea sclerotică a peretelui gastric – linită plastică.

Gastrita cronică

În unele cazuri ea este legată de gastrita acută, recidivele ei, dar adesea această legătură lipseşte.

Clasificarea gastritei cronice, aprobată de Congresul IX internaţional al gastroenterologilor (1990), se bazează pe etiologia, patogenia, topografia procesului, tipurile morfologice, caracterul activităţii, gravitatea.

Etiologia. Gastrita cronică se dezvoltă în urma acţiunii asupra mucoasei stomacului în primul rând a f a c t o r i l o r e x o g e n i: încălcarea regimului alimentar şi a ritmului de ingerare a hranei, abuzul de alcool, acţiunea agenţilor chimici, influenţa noxelor profesionale etc. Prezintă importanţă f a c t o r i i e n d o g e n i – autoinfecţia *(Campylobacter pyloridis).* autointoxicările cronice, dereglările neuroendocrine, insuficienţa cardiovasculară cronică, reacţiile alergice, regurgitările conţinutului duodenal în stomac (refluxul). O condiţie importantă a dezvoltării gastritei cronice este a c ţ i u n e a d e l u n g ă d u r a t ă a factorilor patogeni de natură exogenă, capabili să "dărâme" mecanismele regenerative obişnuite de renovare permanentă a epiteliului mucoasei gastrice. Deseori se constată acţiunea de lungă durată nu a unuia, ci a câtorva factori patogeni.

Patogenia. Gastrita cronică poate fi autoimună (gastrită de tip A) şi neimună (gastrită de tip B).

Gastrita autoimună se caracterizează prin prezenţa anticorpilor contra celulelor parietale, din care cauză se afectează porţiunea fundică a stomacului, unde sunt multe

celule delomorfe *(gastrită fundică).* Mucoasa porțiunii antrale rămâne intactă. Se observă un nivel înalt de gastrinemie. Lezarea celulelor parietale face ca secreția acidului clorhidric să se reducă. În *gastrita neimună* anticorpi contra celulelor parietale nu se depistează, de aceea porțiunea fundică a stomacului e relativ intactă. Modificările principale se localizează în porțiunea antrală *(gastrită antrală).* Gastrinemia lipsește, secreția acidului clorhidric e redusă moderat. Printre gastrita de tip B se excelează *reflux-gastrita* (gastrita de tip. C). Gastrita de tip B se întâlnește de 4 ori mai des decât gastrita A.

Topografia prosesului din stomac permite de a distinge gastrită *cronică antrală, fundică și pangastrită.*

Tipurile morfologice. Gastrita cronică se caracterizează prin prezența modificărilor distrofice și necrobiotice de lungă durată în epiteliul mucoasei, din care cauză au loc dereglarea regenerării lui și remanierea structurală a mucoasei, finalizată prin atrofia și scleroza ei; reacțiile celulare ale mucoasei reflectă activitatea procesului. Se disting două tipuri morfologice de gastrită cronică – superficială și atrofică.

Gastrita cronică superficială se caracterizează prin modificări distrofice ale epiteliului superficial (foveolar). În unele sectoare el se aplatisează, se apropie de cel cubic și se deosebește printr-o secreție redusă, în altele – este înalt prismatic cu hipersecreție. Are loc translocarea celulelor accesorii din partea istmică în treimea medie a glandelor, micșorarea secreției histamino-stimulată a acidului clorhidric de către celulele parietale și a pepsinogenului de către celulele principale. Tunica (lama) e edemațiată, infiltrată cu limfocite, celule plasmatice, neutrofile solitare (fig.197, p.355).

În *gastrita cronică atrofică* apare o calitate nouă și principală – atrofia mucoasei, glandelor ei, care determină dezvoltarea sclerozei. Mucoasa se efilează, numărul de glande se micșorează. Pe locul glandelor atrofiate se dezvoltă țesut conjunctiv. Glandele persistente se adună în grupe, ductulii glandelor sunt lărgiți, unele tipuri de celule sunt slab diferențiate. Mucoidizarea glandelor dereglează secreția pepsinei și a acidului clorhidric. Mucoasa este infiltrată cu limfocite, celule plasmatice, neutrofile solitare. La aceste modificări se asociază remanierea epiteliului, metaplaziei fiind supus atât epiteliul superficial, cât și cel glandular (vezi fig.197) Pliurile stomacului amintesc vilozitățile intestinului, ele sunt tapetate cu epiteliocite "cu marginea striată", apar celule caliciforme și celule Panet *(metaplazie intestinală a epiteliului, "enterolizarea" mucoasei).* Celulele adelomorfe, accesorii (celulele mucoase ale glandelor) și parietale dispar, apar celule cubice, proprii glandelor pilorice; se formează așa-numitele glande pseudopilorice. La metaplazia epiteliului se suprapune *displazia,* gradul căreia poate fi divers. Modificările mucoasei pot fi moderate *(gastrită atrofică moderată)* sau foarte pronunțate *(gastrită atrofică manifestă).*

O formă particulară reprezintă așa-numita *gastrită gigantă hipertrofică* sau boala *Mènètrier,* în care are loc o îngroșare extrem de pronunțată a mucoasei, care capătă aspect de caldarâm. Morfologic se constată proliferarea celulelor epiteliului glandular și hiperplazia glandelor, precum și infiltrarea mucoasei cu limfocite, celule epitelioide, plasmatice și gigante. În funcție de predominarea modificărilor glandulare sau interstițiale, gradul de manifestare al modificărilor proliferative se disting variantele *glandulară, interstițială și proliferativă* ale acestei maladii.

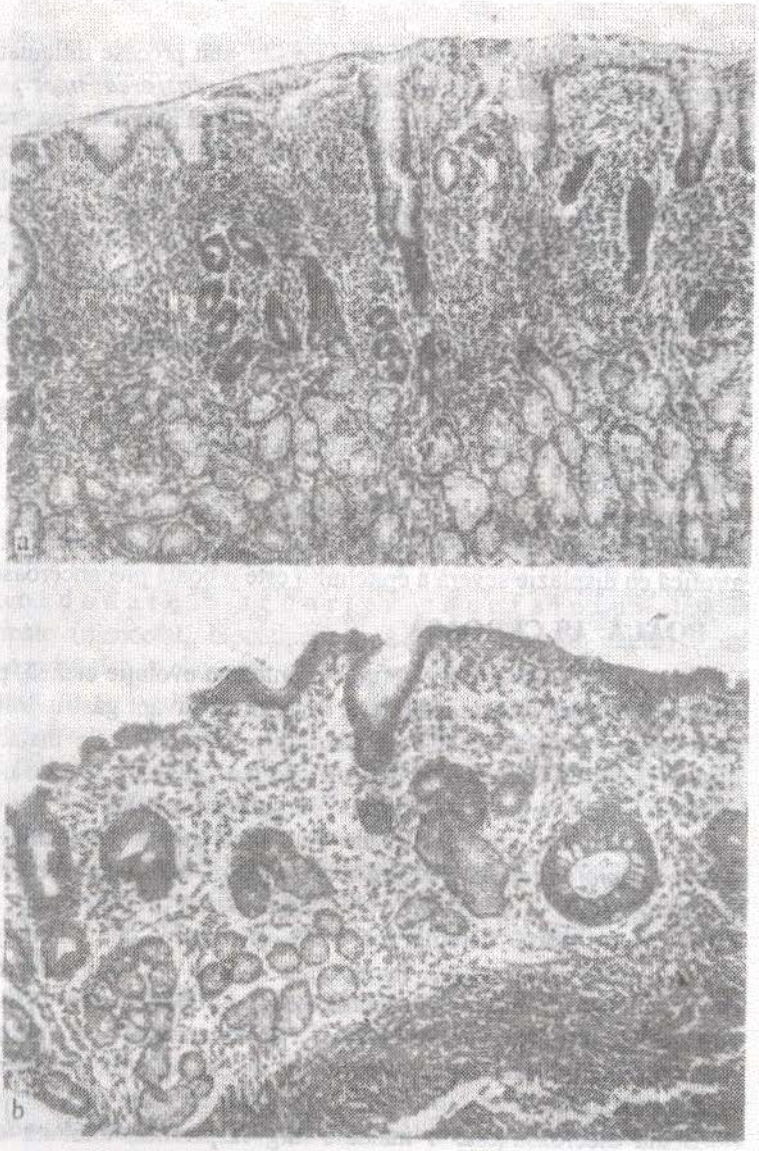


Fig. 197. Gastrită cronică (gastrobiopsie).

a – gastrită cronică superficială; b – gastrită cronică atrofică.

Caracterul activității gastritei cronice permite de a separa gastrita cronică activă (acutizare) și neactivă (remisiune). Semne caracteristice acutizării gastritei cronice sunt edemul stromei, hiperemia vaselor, deosebit de pronunțată fiind infiltrația celulară cu prezența unui număr mare de neutrofile în infiltrat; uneori apar cripte – abcese și eroziuni. În remisiuni aceste semne lipsesc.

După *gravitatea modificărilor* induse gastrita cronică poate fi ușoară, moderată și gravă.

Prin urmare, la baza gastritei cronice stau atât procese inflamatorii, cât şi adaptativ-reparatoare ale mucoasei stomacului cu *regenerarea imperfectă a epiteliului şi remanierea metaplastică a "profilului" ei.* Perversiunea regenerării epiteliului mucoasei în gastrita cronică este confirmată de datele investigaţiilor electrono-microscopice ale materialului gastrobiopsiilor. S-a stabilit, că celulele nediferenţiate, care normal ocupă porţiunile profunde ale foveolelor gastrice şi ale coletului glandular, în gastrita cronică apar pe pliurile gastrice, la nivelul corpului şi al fundului glandelor. În celulele imature se constată semne de involuţie precoce, ceea ce certifică o dereglare profundă a coordonării fazelor de proliferare şi diferenţiere a epiteliului glandelor în decursul regenerării mucoasei stomacului cu inducerea atipiei celulare, dezvoltarea proceselor displazice.

Întrucât în gastrita cronică sunt pronunţate dereglările proceselor de regenerare şi structurogeneză, ce duc la atipia celulară (displazie), ea adesea devine un fundal, pe care se dezvoltă *cancerul gastric.*

Importanţa gastritei cronice este foarte mare. În structura afecţiunilor cu profil gastroenterologic ea ocupă al doilea loc. Se cere menţionat faptul că gastrita cronică atrofică cu displazie severă a epiteliului este o boală precanceroasă a stomacului.

BOALA ULCEROASĂ

Boala ulceroasă este o afecţiune cronică cu evoluţie ciclică, principala manifestare clinică şi morfologică a căreia este ulcerul recidivant gastric sau doudenal. În funcţie de localizarea ulcerului şi particularităţile patogenice ale maladiei se distinge boala ulceroasă cu localizarea ulcerului în zona piloro-doudenală sau în corpul stomacului, deşi există şi forme asociate.

Pe lângă ulcer, manifestări ale bolii ulceroase a stomacului sunt şi aşa-numitele *ulcere simptomatice,* întâlnite în diferite boli. Astfel sunt ulcerele observate în bolile endocrine (*ulcere endocrine* în paratiroidie, tireotoxicoză, sindromul Zollinger-Ellison), în cadrul dereglărilor acute şi cronice ale circulaţiei sanguine *(ulcere discirculatorii – hipoxice*), în intoxicările exo- şi endogene *(ulcere toxice),* alergii *(ulcere alergice),* inflamaţie specifică *(ulcere tuberculoase, sifilitice),* după operaţii pe stomac şi intestin *(ulcere peptice postoperatorii),* condiţionate de tratamentul medicamentos *(ulcere medicamentoase,* de exemplu, în tratamentul cu corticosteroizi, acid acetilsalicilic).

Boala ulceroasă este o maladie larg răspândită, întâlnită mai ales la populaţia urbană, îndeosebi la bărbaţi. Mai des ulcerul se localizează în zona piloroduodenală. Boala ulceroasă este o afecţiune pur umană, în dezvoltarea căreia rolul principal îl joacă situaţiile de stres, fapt care explică creşterea în secolul XX a morbidităţii prin boala ulceroasă în toate ţările lumii.

Etiologia. Rolul principal în dezvoltarea bolii ulceroase îl joacă situaţiile de stres, supraîncordarea psihoemoţională care duc la dezintegrarea acelor funcţii ale encefalului, care reglează secreţia şi motilitatea sistemului gastro-duodenal (dereglări cortico-viscerale). Aceleaşi procese de dezintegrare se pot dezvolta în scoarţa creierului la pătrunderea impulsurilor patologice din organele, în care apar modificări patologice (dereglări viscero-corticale). Teoria neurogenă a bolii ulceroase poate fi considerată suficient de argumentată, însă ea nu poate explica apariţia bolii în toate cazurile. Dezvoltarea bolii ulceroase este

favorizată şi de *factorii alimentari* (încălcarea regimului alimentar şi caracterului alimentaţiei), deprinderile dăunătoare (fumatul şi abuzul de alcool), acţiunea unor substanţe medicamentoase (acidul acetilsalicilic, indometacina, corticosteroizii ş.a.). Este incontestibil şi rolul factorilor *eredoconstituţionali* (genetici), printre care grupa 0(I) de sânge, factorul Rh pozitiv, "starea de nesecretor" (lipsa antigenilor de histocompatibilitate, responsabili de elaborarea glicoproteidelor mucusului gastric) ş.a. În ultimul timp dezvoltarea bolii ulceroase este pusă în seama agentului infecţios *Campylobacter pyloridis*, depistat în ulcerul duodenal în 90 % de cazuri, iar în ulcerul gastric – în 70 – 80 % de cazuri.

Patogenia. Este o boală complicată şi strâns legată de factorii etiologici. Nu toate laturile ei sunt suficient studiate. Printre *factorii patogenici* ai bolii ulceroase se disting cei locali şi generali. Factorii g e n e r a l i sunt reprezentaţi de tulburările în reglarea nervoasă şi hormonală a activităţii stomacului şi duodenului, iar cei l o c a l i – de dereglările factorului acido-peptic, barierei mucoase, motilităţii şi de modificările morfologice ale mucoasei stomacului şi duodenului.

Importanţa *factorilor neurogeni* e enormă. După cum s-a menţionat deja, sub influenţa cauzelor externe (stresul) şi interne (patologia viscerală) se m o d i f i c ă f u n c ţ i a d e c o o r d o n a r e a s c o a r ţ e i e n c e f a l u l u i faţă de formaţiunile subcorticale (diencefal, hipotalamus). Aceasta duce în unele cazuri (ulcerul zonei piloro-duodenale) la excitarea regiunii hipotalamo-hipofizare, centrelor nervului vag şi la creşterea tonusului acestui nerv, la creşterea activităţii factorului acido-peptic şi la amplificarea motilităţii gastrice. În alte cazuri (ulcerul corpului gastric), viceversa, se produce o inhibare a funcţiei regiunii hipotalamo-hipofizare din partea scoarţei, slăbirea tonusului nervului vag şi inhibarea motilităţii; totodată activitatea factorului acido-peptic e normală sau redusă.

Dintre *factorii hormonali* în patogenia bolii ulceroase rolul principal îl joacă tulburările din sistemul hipotalamo-hipofizo-suprarenal sub formă de intensificare, iar ulterior de sistare a elaborării ACTH şi a glucocorticoizilor, care amplifică activitatea nervului vag şi a factorului acido-peptic.

Tulburările menţionate ale reglării hormonale se înregistrează doar în boala ulceroasă a zonei piloro-duodenale. În boala ulceroasă a corpului stomacului producerea de ACTH şi glucocorticoizi e redusă, de aceea creşte rolul factorilor locali.

F a c t o r i i l o c a l i în mare măsură realizează transformarea ulcerului acut în cel cronic şi determină acutizările, recidivele bolii. Ulcerul zonei piloro-duodenale este favorizat de creşterea activităţii *factorului acido-peptic* în legătură cu mărirea numărului de celule producătoare de gastrină, hipersecreţia gastrinei şi a histaminei. În aceste cazuri factorii de agresiune (activitatea acido-peptică) predomină asupra factorilor de protecţie ai mucoasei (bariera mucoasă), ceea ce determină dezvoltarea şi acutizarea ulcerului peptic. În ulcerul corpului stomacului, la o activitate normală sau redusă a factorului acido-peptic şi a motilităţii inhibate, bariera mucoasă este afectată de difuziunea în peretele gastric a ionilor de hidrogen (t e o r i a r e t r o d i f u z i u n i i i o n i l o r d e h i d r o g e n), ceea ce determină eliminarea histaminei de către labrocite, apariţia tulburărilor discirculatorii (şuntarea sanguină) şi a dereglărilor troficităţii ţesutului. Modificările morfologice din mucoasa stomacului şi a duodenului sunt reflectate de tabloul *gastritei cronice şi a duodenitei cronice.* La lezarea mucoasei participă probabil şi *Campylobacter pyloridis*.

Aşadar, rolul diferitor factori în patogenia bolii ulceroase în localizarea diversă a ulcerului (zona piloro-duodenală, corpul stomacului) nu este echivalent (tab.12). În boala ulceroasă a zonei piloro-duodenale e mare rolul influenţelor vago-gastrinice şi a creşterii activităţii factorului acido-peptic. În boala ulceroasă a corpului stomacului, când influenţele vago-gastrinice, precum şi activitatea factorului acido-peptic, sunt mai slab pronunţate, cea mai mare importanţă o capătă tulburările circulaţiei sanguine şi dereglările trofice din peretele gastric, ceea ce creează condiţii pentru formarea ulcerului peptic.

Tabelul 12. **Particularităţile patogenice ale bolii ulceroase în dependenţă de localizarea ulcerului**

Mecanismele	Boala ulceroasă	
	Ulcerul piloro-duodenal	Corpul stomacului
Generale:		
nervos	Excitarea centrelor subcorticale şi a regiunii hipotalamohipofizare	Inhibarea corticală a regiunii hipotalamohipofizare
hormonal (sistemul hipotalamohipofizo-suprarenal)	Sporirea şi sistarea ulterioară a elaborării ACTH şi a glucocorticoizilor	Scăderea producţiei de ACTH şi glucocorticosteroizilor.
Locale:		
Campylobacter pyloridis	Se depistează în 90 % de cazuri	Se depistează în 70-80 % de cazuri
celulele endocrine ale stomacului	Creşterea numărului de celule producătoare de gastrină, hipersecreţia gastrinei şi a histaminei	Numărul normal sau redus de celule producătoare de gastrină: secreţia invariabilă sau diminuată a gastrinei şi histaminei
aparatul glandular al stomacului	Hiperplazie	Normal sau atrofic
activitatea factorului acido-peptic	Creşte	Normală sau redusă
motilitatea	Normală sau sporită	Inhibată: Stază → difuziunea H^+ eliminarea histaminei → modificări discirculatorii → dereglări trofice.
Boli de fond	Duodenită	Gastrită cronică

Anatomia patologică. Substratul morfologic al bolii ulceroase este *ulcerul cronic recidivant.* Pe parcursul evoluţiei el trece stadiile de *eroziune* şi de *ulcer acut,* cea ce permite de a considera eroziunea, ulcerul acut şi cel cronic *stadii* de *morfogeneză ale bolii ulceroase.* Aceste stadii se urmăresc uşor în boala ulceroasă a stomacului.

Eroziuni se numesc defectele mucoasei, care nu pătrund dincolo de lama musculară a acesteia. Eroziunile, de regulă, sunt a c u t e, în cazuri rare – c r o n i c e. Eroziunile acute de obicei sunt superficiale şi se formează în urma necrozei unei porţiuni de mucoasă cu o hemoragie ulterioară şi detaşare a ţesutului necrozat. Pe fundul unei atare eroziuni se constată hematină hidroclorică, iar în marginile ei – infiltrat leucocitar.

În **stomac** pot apărea eroziuni numeroase, care se epiteliază uşor. În boala ulceroasă unele eroziuni nu se vindecă; necrozei este supusă nu numai mucoasa, dar şi straturile

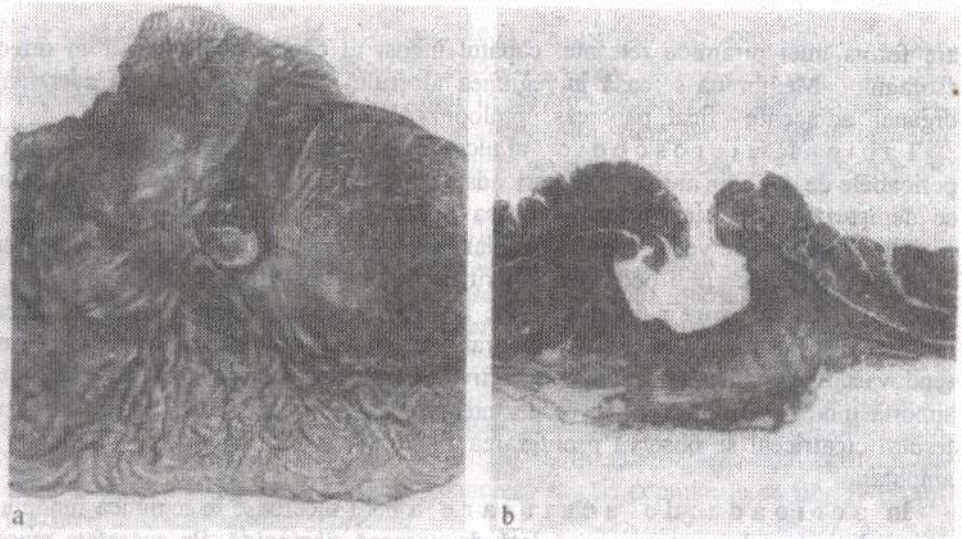


Fig. 198. Ulcer gastric cronic.

a – aspectul general al ulcerului cronic, care penetrează în capul pancreasului; b – ulcer gastric calos (secţiune histotopografică); fundul şi marginile ulcerului sunt reprezentate de ţesut fibros, marginea cardială a ulcerului e anfractuoasă, iar cea pilorică e înclinată.

mai profunde ale peretelui gastric, se dezvoltă *ulcere peptice acute*. Ele au o formă neregulată, ovală sau rotundă. Pe măsura eliberării de masele necrotice se pune în evidenţă fundul ulcerului acut, format de un strat muscular, uneori de membrana seroasă. Deseori fundul e colorat în cenuşiu-spălăcit sau negru de către impurităţile de hematină hidroclorică. Defectele profunde ale mucoasei adesea capătă forma de pâinic cu baza orientată spre mucoasă, iar cu vârful spre învelişul seros.

Ulcerele gastrice acute apar de obicei pe mica curbură, în porţiunea antrală şi pilorică, fenomen explicat prin particularităţile structural-funcţionale ale acestor porţiuni. Se ştie, că mica curbură este "şoseaua gastrică" şi de aceea se traumează uşor, glandele mucoasei acestei regiuni elimină cel mai activ suc gastric, peretele e cel mai bogat în receptori şi cel mai reactiv, în schimb pliurile sunt rigide şi la contracţia stratului muscular nu sunt în stare să închidă defectul. Aceste particularităţi explică vindecarea proastă a ulcerului acut cu o astfel de localizare şi trecerea lui în cronic. Iată de ce ulcerul gastric cronic se localizează mai frecvent tot acolo, unde şi cel acut, adică pe mica curbură, în porţiunile antrală şi pilorică; ulcere cardiale şi subcardiale se întâlnesc rar.

Ulcerul gastric cronic de obicei e solitar, ulcerele multiple sunt rare. Ulcerul are o formă ovală sau rotundă (*ulcus rotundum*) şi dimensiunile de la câţiva milimetri până la 5-6 cm. Pătrunde în peretele gastric la diferite adâncimi, atingând uneori învelişul seros. Fundul ulcerului e neted, uneori rugos, marginile sunt circumvalat proeminente, dense, caloase (ulcer calos, din lat. *callus* – bătătură, calus; fig.198). Marginea ulcerului, orientată spre esofag, este anfractuoasă, iar mucoasa atârnă deasupra defectului. Marginea, orientată spre pilor, e uşor înclinată (vezi fig.198), uneori are aspect de terasă, treptele căreia sunt formate de straturile peretelui – mucoasă, submucoasă şi stratul muscular. Astfel de aspect al marginilor se explică prin deplasarea straturilor în peristaltismul gastric. Pe secţiunea transversală ulcerul cronic

are forma unei piramide retezate, capătul îngust al căreia este orientat în direcţia esofagului. Membrana seroasă în regiunea ulcerului e îngroşată, adesea aderentă la organele adiacente – ficat, pancreas, epiploon, colonul tranvers.

Tabloul microscopic al ulcerului gastric cronic diferă în dependenţă de perioadele de evoluţie ale bolii. În perioada de remisiune în marginile ulcerului se depistează ţesut cicatriceal. Mucoasa pe margini e îngroşată, hiperplaziată. În regiunea fundului se vede stratul muscular distrus şi ţesutul cicatriceal ce-l substituie, totodată fundul ulcerului poate fi acoperit cu un strat subţire de epiteliu. Tot aici, în ţesutul cicatriceal, sunt numeroase vase (artere, vene) cu pereţi îngroşaţi. Lumenul multor vase este îngustat sau obliterat din cauza proliferării celulelor intimei (endovasculită) sau a ţesutului conjunctiv. Fibrele nervoase şi celulele ganglionare suportă modificări distrofice şi se dezintegrează. Uneori pe fundul ulcerului printre ţesutul cicatriceal se observă proliferarea fibrelor nervoase de tipul nevroamelor de amputaţie.

În perioada de acutizare a bolii ulceroase în regiunea fundului şi marginilor ulcerului apare o zonă lată de *necroză fibrinoidă*. Pe suprafaţa maselor necrozate se află o zonă lată de *exsudat fibrinopurulent* sau *purulent*. Zona de necroză este delimitată de un *ţesut de granulaţie* cu un număr mare de vase cu pereţi subţiri şi celule, printre care sunt multe eozinofile. După ţesutul de granulaţie e amplasat *ţesutul cicatriceal macrofibrilar*. Despre acutizarea ulcerului mărturisesc nu numai modificările exsudativ-necrotice, dar şi *modificările fibrinoide ale pereţilor vaselor*, adesea cu trombi în lumen, precum şi *intumescenţa mucoidă şi fibrinoidă a ţesutului cicatriceal* din fundul ulcerului. În legătură cu aceste modificări dimensiunile ulcerului cresc, apare posibilitatea distrugerii totale a peretelui gastric, ceea ce poate duce la complicaţii grave. La substituirea acutizării prin remisiune (vindecarea ulcerului), modificările inflamatorii se atenuază, zona de necroză se invadează cu ţesut de granulaţie, care se maturizează transformându-se în ţesut cicatriceal macrofibrilar; adesea se observă epitelizarea ulcerului. Modificările fibrinoide ale vaselor şi endarteritei induc scleroza peretelui şi obliterarea lumenului vaselor. Astfel, acutizarea bolii ulceroase, chiar şi în caz de sfârşit favorabil al bolii, duce *la amplificarea modificărilor cicatriceale din stomac* şi la *agravarea dereglărilor troficităţii ţesuturilor lui*, inclusiv şi a ţesutului cicatriceal neoformat, care la o nouă acutizare a bolii ulceroase se distruge uşor.

Morfogeneza şi anatomia patologică a **ulcerului duodenal cronic** în principiu nu diferă de cele enunţate pentru ulcerul gastric cronic.

Ulcerul duodenal cronic în majoritatea cazurilor se formează pe peretele anterior sau posterior al bulbului duodenal (*ulcer bulbar*); doar în 10 % de cazuri el se localizează mai jos de bulb (*ulcer postbulbar*). Deosebit de frecvent se întâlnesc ulcere duodenale multiple care se amplasează faţă în faţă pe pereţii anterior şi posterior ai bulbului (ulcere-amprente).

Complicaţiile. Printre complicaţiile ulcerului cronic în boala ulceroasă se disting următoarele (Samsonov V.A., 1975): 1) ulcero-distructive (hemoragia, perforaţia, penetraţia); 2) inflamatorii (gastrita, duodenita, perigastrita, periduodenita); 3) ulcero-cicatriceale (stenoza porţiunilor de intrare şi ieşire ale stomacului, deformarea stomacului, stenoza lumenului duodenului, deformarea bulbului acestuia); 4) malignizarea ulcerului (dezvoltarea cancerului din ulcer); 5) complicaţii combinate.

Hemoragia este una din cele mai frecvente şi mai periculoase complicaţii ale bolii ulceroase. Nu s-a decelat o dependenţă între frecvenţa hemoragiei şi localizarea ulcerului în stomac; la localizarea ulcerului în douden hemoragiile sunt cauzate mai frecvent de ulcerele de pe peretele posterior al bulbului. Hemoragia apare în legătură cu erodarea pereţilor vasculari – *hemoragie prin erodare*, de aceea ea se produce, de regulă, în perioada de acutizare a bolii.

Perforaţia se observă de asemenea în perioada de acutizare a bolii ulceroase. Mai frecvent perforează ulcerele gastrice pilorice sau ulcerele peretelui anterior al bulbului duodenal. Perforarea ulcerului duce la *peritonită*. La început inflamaţia sub formă de depuneri fibrinoase pe peritoneu apare doar în regiunea orificiului de perforaţie, ulterior ea se răspândeşte şi devine nu fibrinoasă, dar fibrino-purulentă. În prezenţa aderenţelor perforaţia poate duce numai la o peritonită localizată. Peritonita cronică se observă rar. În acest caz masele de conţinut gastric se incapsulează, pe peritoneu şi în epiploon se formează *granuloame de corpi străini*. În cazuri rare, când orificiul de perforaţie este acoperit de ficat, epiploon, pancreas sau de depunerile de fibrină promt apărute, perforaţia este numită *acoperită*.

Penetraţie a ulcerului se numeşte pătrunderea acestuia dincolo de limitele peretelui gastric sau a duodenului în organele limitrofe. Penetrează, de obicei, ulcerele peretelui posterior al stomacului şi ale peretelui posterior al bulbului duodenal şi mai frecvent în micul epiploon, în capul şi corpul pancreasului (vezi fig. 198), în ligamentul hepato-duodenal, rareori – în ficat, colonul transvers, vezicula biliară. Penetraţia ulcerului gastric în unele cazuri duce la digestia organului, de exemplu a pancreasului.

La complicaţiile cu caracter inflamator se referă gastrita şi duodenita periulceroasă, perigastrita şi periduodenita, care induc formarea aderenţelor cu organele vecine. Rareori ulcerul gastric se complică prin flegmon.

Unele complicaţii grave ale ulcerului sunt condiţionate de stenoza cicatriceală a pilorului. Stomacul se dilată, în el are loc retenţia maselor alimentare, e frecventă voma. Aceasta poate duce la deshidratarea organismului, carenţă de cloruri şi la dezvoltarea *uremiei clorohidropenice* (tetaniei gastrice). Uneori cicatricea strangulează stomacul în partea medie şi îl împarte în două jumătăţi, atribuindu-i stomacului forma de clepsidră. În duoden stenoza cicatriceală şi deformarea sunt induse numai de ulcerele peretelui posterior ale bulbului.

Malignizarea ulcerului gastric cronic se întâlneşte în 3-5 % de cazuri; trecerea ulcerului cronic doudenal în cancer e un fapt extrem de rar. Printre complicaţiile combinate cel mai frecvent se observă perforaţia şi hemoragia, hemoragia şi penetraţia.

CANCERUL GASTRIC

Cancerul gastric după morbiditate şi mortalitate ocupă din a.1981 locul al doilea printre tumorile canceroase. În ultimii 50 de ani în multe ţări din lume se observă o reducere a morbidităţii prin cancer gastric. Cancerul gastric se întâlneşte mai frecvent la bărbaţi şi apare începând cu vârsta de 40 până la 70 de ani. Cauzele de deces prin cancer gastric constituie aproximativ 25 %.

Etiologia. Experimental cu ajutorul diferitelor substanţe cancerigene (benzpiren, metilcolantren, colesterol ş.a.) s-a obţinut cancerul gastric. S-a demonstrat, că în urma acţiunii *cancerigenilor exogeni* apare, de obicei, cancerul gastric de tip "intestinal".

Dezvoltarea cancerului de tip difuz într-o mare măsură este legată de particularităţile genetice individuale ale organismului. În dezvoltarea cancerului gastric un rol mare îl au *stările precanceroase* (boli, în care riscul dezvoltării cancerului e sporit) şi *modificările precanceroase* ("nenormalităţi" histologice ale mucoasei gastrice). Stări precanceroase ale stomacului sunt *gastrita cronică atrofică, anemia pernicioasă* (în ea permanent se dezvoltă gastrita atrofică), *ulcerul gastric cronic, adenoamele (polipii adenomatoşi) stomacului, bontul stomacului* (consecinţele rezecţiei gastrice şi a gastro-enterostomiei), *boala Ménétrier.* "Potenţialul malign" al fiecărei din stările precanceroase e divers, dar în ansamblu ele sporesc cu 90-100 % probabilitatea apariţiei cancerului gastric în comparaţie cu populaţia globală. Modificările precanceroase ale mucoasei gastrice sunt *metaplazia intestinală şi displazia gravă.*

Morfogeneza şi histogeneza cancerului gastric nu sunt suficient clarificate. O importanţă indiscutabilă pentru dezvoltarea tumorii are restructurarea mucoasei stomacului, observată în stările precanceroase. Această restructurare persistă şi în cancer, ceea ce permite de a vorbi despre aşa-numitul *fond,* sau *profil al stomacului canceros.*

Morfogeneza cancerului gastric găseşte o anumită explicaţie în displazia şi metaplazia intestinală a epiteliului mucoasei stomacului.

Displazie a epiteliului se numeşte substituirea unei porţiuni din stratul epitelial prin celule nediferenţiate, aflate în curs de proliferare, cu divers grad de atipie. Se disting câteva grade de displazie a mucoasei gastrice, totodată gradul grav de displazie este asemănător cancerului neinvaziv (*cancer in situ*). Se consideră, că în dependenţă de predominarea proceselor displazice în epiteliul de înveliş-foveolar sau în epiteliul coletului glandelor apare cancer de diversă structură histologică şi de divers grad de diferenţiere.

Metaplazia intestinală a mucoasei gastrice este taxată ca unul din factorii principali de risc ai cancerului gastric, o importanţă deosebit de mare are metaplazia intestinală incompletă cu secreţia de către celule a sulfomucinelor, capabile să absoarbă cancerigenii mutanţi. În focarele de metaplazie intestinală apar modificări displazice, se modifică proprietăţile antigenice ale celulelor (apare antigenul canceros-embrionar), ceea ce certifică reducerea nivelului de diferenţiere celulară.

Deci, în morfogeneza cancerului gastric un rol important îl joacă displazia atât a epiteliului nemetaplaziat (foveolar, al coletului glandelor), cât şi al celui metaplaziat (de tip intestinal). Totuşi, nu trebuie exclusă posibilitatea dezvoltării cancerului gastric *de novo,* adică fără modificări displazice şi metaplazice preexistente.

Histogeneza diverselor tipuri histologice de cancer gastric, probabil, e comună. Tumoarea ia naştere dintr-o sursă unică – elementele cambiale şi celulele precursoare din focarele de displazie şi din afara lor.

Clasificarea. Clasificarea clinico-anatomică a cancerului gastric ţine cont de localizarea tumorii, caracterul de creştere, forma macroscopică de cancer şi tipul histologic.

În funcţie de localizarea cancerului într-o porţiune sau alta a stomacului se disting 6 varietăţi ale acestuia: *piloric* (50 %), *micei curburi a corpului cu trecere pe pereţi* (27 %), *cardial* (15 %), *marei curburi* (3 %), *fundic* (2 %) şi *total* (3 %). Cancerul gastric multicentric se întâlneşte rar. După cum se vede, în 3/4 de cazuri

cancerul se localizează în partea pilorică şi pe mica curbură a stomacului, ceea ce are o importanţă diagnostică indiscutabilă.

În funcţie de caracterul creşterii se disting următoarele forme clinico-anatomice de cancer gastric (Serov V.V., 1970).

I. *Cancer cu creştere predominant exofită expansivă:* 1) cancer în formă de placă;

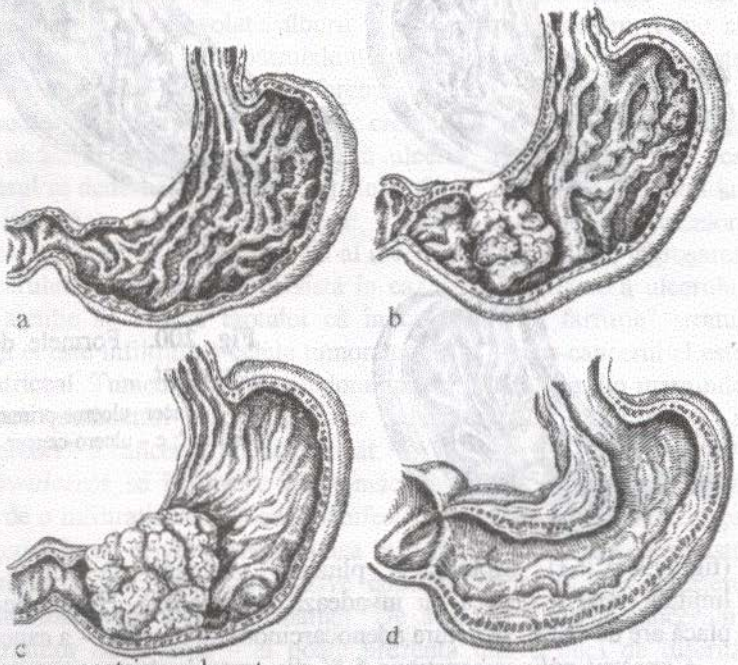


Fig. 199. Formele de cancer gastric exulcerat.
a – în formă de placă; b – polipos; c – fungiform; d – difuz.

2) cancer polipos (inclusiv dezvoltat din polip gastric adenomatos); 3) cancer fungos (fungiform); 4) cancer exulcerat (ulcere maligne); a) cancer gastric ulceros-primar; b) cancer "în farfurie" (cancero-ulcer); c) cancer din ulcer cronic (ulcero-cancer).

II. *Cancer cu creştere predominant endofită infiltrativă:* 1) cancer infiltrativ-ulceros; 2) cancer difuz (cu lezarea limitată sau totală a stomacului).

III. *Cancer cu caracter de creştere exoendofită, mixtă:* forme intermediare.

Conform acestei clasificări, formele de cancer gastric sunt totodată şi faze de dezvoltare ale tumorii, ceea ce permite de a prognoza anumite variante de dezvoltare ale cancerului gastric cu succesiunea formelor-faze în timp, în dependenţă de predominarea caracterului exofit sau endofit.

Ţinând cont de particularităţile structurii microscopice, pot fi distinse următoarele tipuri histologice de cancer gastric: *adenocarcinomul* (tubular, papilar, mucipar), *nediferenţiat* (solid, schiros, cu celule în "inel cu pecete"), *pavimentos, adenopavimentos* (adenocanceroid) şi *cancer inclasificabil.*

Anatomia patologică. Cancerul în formă de placă (aplatisat, superficial, "care se aşterne"), se întâlneşte în 1-5 % de cazuri de cancer gastric şi este cea mai rară formă. Tumoarea se depistează mai frecvent în porţiunea pilorică, pe mica şi marea curbură reprezentând îngroşare slabă a mucoasei în formă de placă cu lungimea de 2-3 cm

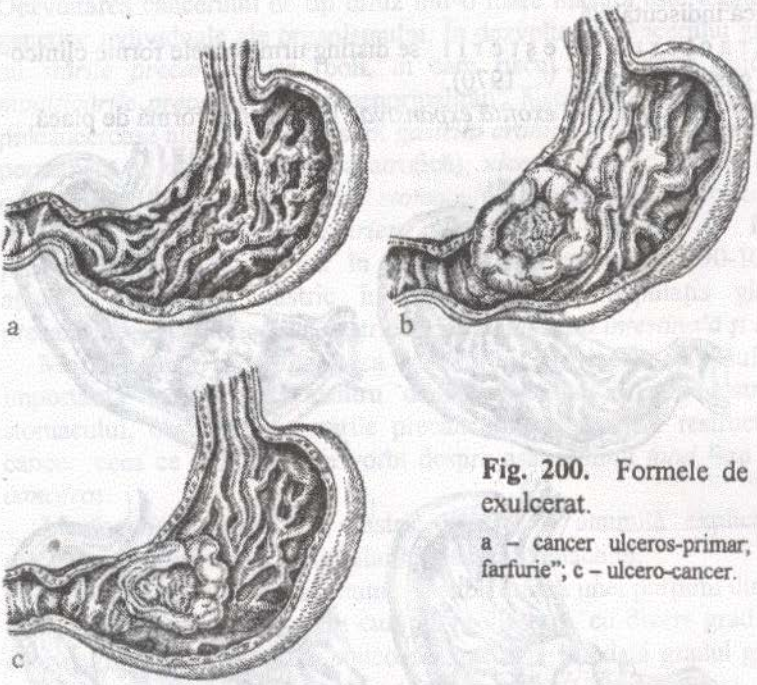


Fig. 200. Formele de cancer gastric exulcerat.

a – cancer ulceros-primar; b – cancer "în farfurie"; c – ulcero-cancer.

(fig.199, p.363). Mobilitatea pliurilor mucoasei la acest nivel este întrucâtva limitată, deşi tumoarea rar invadează submucoasa. Histologic cancerul în formă de placă are de obicei structura adenocarcinomului, rareori – a cancerului nediferenţiat.

Cancerul polipos constituie 5 % din cazurile de carcinom gastric. Are forma unui nod cu suprafaţa viloasă, cu diametrul de 2-3 cm, amplasat pe un picioruş (vezi fig. 199). Ţesutul tumorii e roz-cenuşiu sau roşu-cenuşiu, bogat în vase sanguine. Uneori cancerul polipos se dezvoltă din polipul adenomatos al stomacului, însă mai frecvent reprezintă faza următoare a creşterii exofite a cancerului în formă de placă. La examen microscopic mai frecvent se depistează adenocarcinomul, uneori cancerul nediferenţiat.

Cancerul fungos (fungiform) se întâlneşte în 10 % de cazuri. Ca şi cancerul polipos, aminteşte o formaţiune nodulară, mamelonată (rareori cu suprafaţa netedă), amplasată pe o bază lată şi scurtă (vezi fig.199). Pe suprafaţa nodulului tumoral adesea se întâlnesc eroziuni, hemoragii sau depuneri fibrino-purulente. Tumoarea e moale, roză-cenuşie sau roşie-cenuşie, bine delimitată. Cancerul fungiform poate fi privit ca o fază de creştere exofită a cancerului polipos, de aceea la examen histologic el este reprezentat de aceleaşi tipuri de carcinom, ca şi cel polipos.

Cancerul exulcerat se întâlneşte foarte des (peste 50 % din cazurile de cancer gastric). El uneşte diverse, din punct de vedere al genezei, exulcerări maligne ale stomacului, la care se referă cancerul ulceros-primar, cancerul "în farfurie" (cancero-ulcer) şi cancerul din ulcer cronic (ulcero-cancer).

Cancerul ulceros-primar al stomacului (fig.200) e studiat insuficient. Se depistează rar. La această formă se referă cancerul exofit supus exulcerării chiar în debutul dezvoltării lui (cancer în formă de placă), cu formarea la început a ulcerului canceros

acut, iar mai apoi a celui cronic, care cu greu poate fi deosebit de un ulcero-cancer. La examen microscopic mai des se depistează cancerul nediferenţiat.

Cancerul "în farfurie" (cancero-ulcer) este una din cele mai des întâlnită formă de cancer gastric (vezi fig. 200). Apare la exulcerarea tumorii cu creştere exofită (cancer polipos sau fungiform) şi reprezintă o formaţiune rotundă, care atinge uneori dimensiuni mari cu marginile circumvolate alburii şi exulcerare în centru. Fund al ulcerului poate fi un organ vecin, în care pătrunde tumoarea. Histologic mai des este prezent adenocarcinomul, mai rar – cancerul nediferenţiat

Ulcero-cancerul se dezvoltă dintr-un ulcer gastric cronic (vezi fig.200), de aceea se întâlneşte tot acolo, unde, de obicei, se localizează ulcerul cronic, adică pe mica curbură. Ulcero-cancerul se deosebeşte de cancerul "în farfurie" prin semnele ulcerului cronic: proliferarea imensă a ţesutului cicatriceal, scleroza şi tromboza vaselor, distrugerea stratului muscular pe fundul cicatriceal al ulcerului şi, în sfârşit, îngroşarea mucoasei în jurul ulcerului. Aceste semne persistă în caz de malignizare a ulcerului cronic. O deosebită atenţie se acordă faptului că în cancerul "în farfurie" stratul muscular persistă, deşi el este infiltrat cu celule tumorale, iar în ulcero-cancerul el este distrus de ţesutul cicatriceal. Tumoarea creşte predominant exofit în una din marginile ulcerului sau pe tot perimetrul lui. Mai des are structura histologică a adenocarcinomului, rareori – a cancerului nediferenţiat.

Cancerul infiltrativ-ulceros se întâlneşte în stomac destul de frecvent. Această formă e caracterizată de o infiltraţie canceroasă manifestă a peretelui şi de exulcerarea tumorii, care pot concura în ce priveşte succesiunea în timp: în unele cazuri aceasta este o exulcerare tardivă a carcinoamelor masive endofite, în altele – o creştere endofită a tumorii din marginile ulcerului malign. De acea morfologia cancerului infiltrativ-ulceros e uimitor de diversă – el poate prezenta ulcere mici de diferită adâncime cu infiltraţie vastă a peretelui sau ulcere enorme cu fundul mamelonat şi marginile plate. La examen histologic se depistează atât adenocarcinomul, cât şi cancerul nediferenţiat.

Cancerul difuz (vezi fig.199) se observă în 20-25% de cazuri. Tumoarea creşte endofit în mucoasă, submucoasă şi în tunica musculară pe traseul straturilor intermediare de ţesut conjunctiv. Peretele stomacului în acest caz devine îngroşat, dens, alburiu şi imobil. Mucoasa îşi pierde relieful obişnuit: suprafaţa ei devine neregulată, pliurile sunt de grosime neuniformă, deseori cu eroziuni minuscule. Leziunea stomacului poate fi l i m i t a t ă (în acest caz tumoarea se depistează mai frecvent în porţiunea pilorică) sau t o t a l ă (tumoarea ocupă peretele stomacului în întregime). Pe măsura creşterii tumorii peretele stomacului uneori se ratatinează, dimensiunile lui se micşorează, lumenul se îngustează. Cancerul difuz e reprezentat, de obicei, de variantele carcinomului nediferenţiat.

Formele intermediare de cancer constituie aproximativ 10-15 % din totalitatea de tumori canceroase ale stomacului. Acestea fie că sunt nişte carcinoame exofite, care la o anumită etapă de dezvoltare au căpătat o creştere infiltrativă pronunţată, fie că reprezintă un cancer endofit, dar limitat de un teritoriu mic, cu tendinţă de creştere intragastrică, fie că sunt două (uneori şi mai multe) tumori canceroase de diferită formă clinico-anatomică în unul şi acelaşi stomac.

În ultimii ani este separat aşa-numitul *cancer gastric precoce*, cu un diametru de până la 3 cm şi care creşte nu mai adânc de submucoasă. Diagnosticarea cancerului

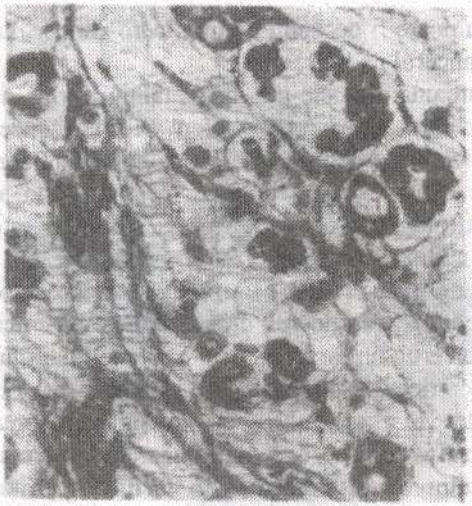


Fig. 201. Adenocarcinom mucipar al stomacului.
Fig. 202. Carcinom schiros al stomacului.

precoce al stomacului a devenit posibilă grație introducerii în practică a gastrobiopsiei centrate. Separarea acestei forme de cancer are o mare importanță practică: până la 100% din acești bolnavi trăiesc după operație mai mult de 5 ani, numai 5% din ei au metastaze.

Cancerul gastric are proprietatea de a se răspândi dincolo de limitele organului și de a invada organele și țesuturile vecine. Cancerul amplasat pe mica curbură cu trecere pe peretele anterior și posterior și pe porțiunea pilorică invadează pancreasul, hilul hepatic, vena portă, canalele biliare și vezicula biliară, micul epiploon, baza mezenteriului și vena cavă inferioară. Cancerul cardial al stomacului trece pe esofag, cel fundic invadează hilul splinei și diafragmul. Cancerul total, ca și cancerul marei curburi a stomacului, invadează colonul transvers, marele epiploon, care în acest caz se ratatinează și se scurtează.

Tipurile histologice de cancer gastric reflectă particularitățile structurale și funcționale ale tumorii. *Adenocarcinomul*, întâlnit foarte des în creșterea exofită a tumorii, poate fi *tubular, papilar* și *mucipar* (fig.201), totodată poate fi orice variantă de adenocarcinom – *diferențiat, moderat diferențiat* și *slab diferențiat. Cancerul nediferențiat*, caracteristic pentru creșterea endofită a tumorii, este reprezentat de câteva variante – *solid, schiros* (fig.202), *cu celule "în inel cu pecete"*. Rar se întâlnesc tipurile *pavimentos, adenopavimentos* (adenocanceroidul) și *inclasificabil* de cancer gastric.

În afară de Clasificarea histologică internațională, cancerul gastric se subdivizează după caracterul structurii în tipurile intestinal și difuz (Lauren, 1965). Tipul intestinal de cancer gastric e repre-zentat de epiteliu glandular, asemănător cu epiteliul cilindric al intestinului cu secreție mucoasă. Tipul difuz de cancer se caracterizează printr-o infiltrație difuză a peretelui gastric cu celule mici, care conțin sau nu mucus și formează pe alocuri structuri glandulare.

Metastazele sunt extrem de caracteristice pentru cancerul gastric, ele se întâlnesc în 3/4 – 2/3 de cazuri. Căile de metastazare ale cancerului gastric sunt diverse – limfogenă, hematogenă și prin implantare (de contact).

Calea limfogenă de metastazare joacă rolul principial în răspândirea

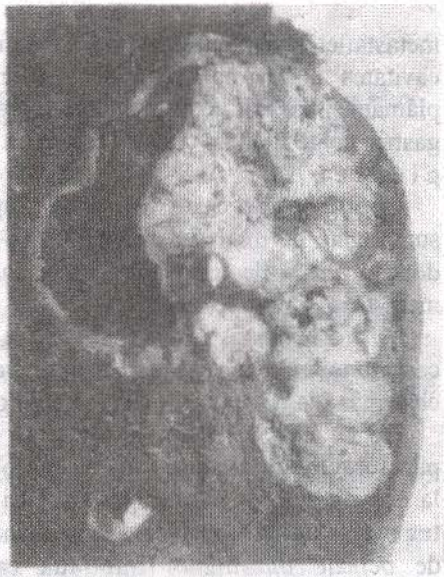


Fig. 203. Răspândirea cancerului prin căile limfatice ale peritoneului şi mezoului (dungi albe). Metastaze de cancer în ganglionii limfatici mezenterici.

Fig. 204. Metastaze de cancer gastric în ficat. Proliferarea tumorii în jurul venei portă.

tumorii şi clinic e cea mai importantă (fig.203). Un rol deosebit le revine metastazelor din ganglionii limfatici regionali, localizaţi de-a lungul micii şi marii curburi a stomacului. Ele se întâlnesc în mai mult de jumătate din cazurile de cancer gastric, apar primele şi condiţionează volumul şi caracterul intervenţiei chirurgicale. În ganglionii limfatici distali metastazele apar atât pe cale ortogradă (fiind aduşi de curentul limfatic), cât şi *retrogradă* (împotriva curentului limfatic). Metastaze limfogene retrograde, care au un rol diagnostic important în cancerul gastric, sunt metastazele din ganglionii limfatici supraclaviculari, de obicei din stânga ("metastazele lui Virchow" sau "glanda lui Virchow"), din ganglionii limfatici ai ţesutului celular pararectal (metastaze Schnitzler). Exemplu clasic de metastaze limfogene retrograde ale cancerului gastric este aşa-numitul *cancer ovarian Krukenberg*. De regulă, leziunii metastatice sunt supuse ambele ovare, care se măresc considerabil, devin dense, alburii. Metastaze limfogene apar în plămâni, pleură, peritoneu.

Carcinomatoza peritoneului e un satelit frecvent al cancerului gastric; în acest caz răspândirea limfogenă a cancerului pe peritoneu este completată de cea prin *implantare* (vezi fig. 203). Peritoneul devine împresărat cu noduli tumorali de dimensiuni diferite, care se adună în conglomerate, printre care sunt încorporate anse intestinale. Adesea în aceste cazuri în cavitatea peritoneală apare un exsudat seros sau fibrino-hemoragic (aşa-numita peritonită canceroasă).

Metastazele hematogene, răspândindu-se prin sistemul venei porte, afectează în primul rând ficatul (fig.204), unde ele se depistează în 1/3 – 1/2 de cazuri de cancer gastric. Prezintă noduli solitari sau multipli de diverse dimensiuni, care în unele cazuri substituie aproape în întregime ţesutul hepatic. Un atare ficat cu metastaze multiple de cancer atinge uneori dimensiuni enorme şi o masă de 8-10 kg. Nodulii

metastatici se supun necrozei şi lichefierii, servind uneori drept sursă de hemoragie în cavitatea abdominală sau de peritonită. Metastazele hematogene se întâlnesc în plămâni, pancreas, oase, rinichi, suprarenale. Metastazarea hematogenă a cancerului gastric poate induce carcinomatoza miliară a plămânilor şi a pleurei.

Complicaţiile. Se disting două grupe de complicaţii ale cancerului gastric: primele sunt legate de modificările secundare necrotice şi inflamatorii ale tumorii, cele din a doua grupă – de infiltraţia cancerului gastric în organele şi ţesuturile vecine şi de metastaze.

Modificările secundare necrotice şi descompunerea carcinomului generează *perforaţia peretelui, hemoragie, inflamaţie* (periulceroasă), chiar până la dezvoltarea *flegmonului gastric*.

Infiltraţia cancerului gastric în hilul hepatic sau în capul pancreasului cu compresionarea sau obliterarea canalelor biliare şi a venei porte duce la dezvoltarea icterului, hipertensiunii portale, ascitei. Pătrunderea tumorii în colonul transvers sau în baza mezenteriului intestinului subţire duce la ratatinarea lui, însoţită de *ocluzie intestinală*. Infiltraţia cancerului cardial în esofag provoacă adesea îngustarea lumenului lui. În cancerul piloric, ca şi în ulcerul gastric, e posibilă *stenoza pilorică* cu dilatarea considerabilă a stomacului şi manifestări clinice caracteristice, chiar până la dezvoltarea "tetaniei gastrice". Infiltraţia cancerului în diafragm deseori se poate însoţi de *diseminarea* lui *pe pleură*, dezvoltarea *pleureziei hemoragice* sau *fibrino-hemoragice*. Deschiderea tumorii prin cupola diafragmatică stângă duce la *empiem pleural*.

O complicaţie frecventă a cancerului gastric este *caşexia*, ce are o geneză complexă determinată de intoxicare, dereglări peptice şi insuficienţă alimentară.

AFECŢIUNILE INTESTINULUI

Dintre patologiile intestinului prezintă importanţă clinică viciile de dezvoltare (megacolonul, megasigma, diverticulele, stenozele şi atreziile), afecţiunile de geneză inflamatorie (enteritele, apendicita, colitele, enterocolitele) şi distrofică (enteropatiile), tumorile (polipii, carcinoidul, cancerul intestinului gros).

Viciile de dezvoltare. Un viciu de dezvoltare specific este dilatarea congenitală a întregului intestin gros *(megacolonul – megacolon congenitum)* sau numai a colonului sigmoidian *(megasigma – megasigmoideum)* cu hipertrofia considerabilă a stratului muscular al peretelui lui. Din bolile congenitale fac parte *diverticulele intestinului* – bombări limitate ale întregului perete (diverticule adevărate) sau numai ale mucoasei şi submucoasei printre defectele stratului muscular (pseudodiverticule). Diverticulele se întâlnesc în toate compartimentele intestinului. Mai frecvent se întâlneşte diverticulul intestinului subţire pe locul canalului omfalo-enteric – *diverticulul lui Meckel* şi diverticulele colonului sigmoidian. Dezvoltarea diverticulelor multiple în intestin este numită *diverticuloză*. În diverticule, mai cu seamă din colon, are loc coprostaza, se formează coproliţi, se asociază inflamaţia *(diverticulita)*, ceea ce poate duce la perforarea peretelui intestinal şi la peritonită. *Stenozele şi atreziile congenitale* ale intestinului se întâlnesc de asemenea în diferite compartimente ale intestinului, dar mai frecvent la nivelul trecerii duodenului în jejun şi a capătului ileonului în cec. Stenozele şi atreziile intestinului duc la ocluzia lui (vezi *Boli de copii*).

Inflamaţia intestinului poate evolua preponderent în intestinul subţire *(enterită)* sau în cel gros *(colită)* sau se răspândeşte mai mult sau mai puţin uniform pe întreg intestinul *(enterocolită)*.

ENTERITA

Inflamaţia în enterită nu totdeauna cuprinde întreg intestinul subţire. În legătură cu acest fapt se distinge inflamaţia duodenului – *duodenită*, jejunului – *jejunită* şi a ileonului – *ileită*. Enterita poate fi acută şi cronică.

Enterita acută

Enterita acută este o inflamaţie acută a intestinului subţire.

Etiologia. Apare frecvent în mai multe boli infecţioase (holeră, febră tifoidă, infecţiile colibacilară, stafilococică şi virală, sepsis, lambliază, opistorhoză ş.a.), îndeosebi în toxicoinfecţiile alimentare (salmoneloză, botulism), intoxicări (toxine chimice, ciuperci otrăvitoare etc.). Este cunoscută enterita acută de geneză alimentară (alimentaţia excesivă, utilizarea alimentelor greu digerabile, condimentelor, băuturilor spirtoase etc.) şi alergică (idiosincrazie la produsele alimentare, medicamente).

Anatomia patologică. Enterita acută poate fi catarală, fibrinoasă, purulentă, ulcero-necrotică.

În *enterita catarală*, care se întâlneşte cel mai des, mucoasa hiperemiată şi edematiată a intestinului e acoperită din abundenţă cu exsudat seros, sero-mucos sau sero-purulent. Edemul şi infiltratul inflamator antrenează nu numai mucoasa, dar şi submucoasa. Se observă distrofia şi descuamarea epiteliului, îndeosebi pe vertexul vilozităţilor *(enterită catarală descuamativă)*, hiperplazia celulelor caliciforme ("transformare caliciformă"), mici eroziuni şi hemoragii.

În *enterita fibrinoasă*, mai frecvent în *ileită*, mucoasa intestinului e necrozată şi îmbibată cu exsudat fibrinos, astfel pe suprafaţa ei apar depozite pseudomembranoase cenuşii sau cenuşii-cafenii. În funcţie de profunzimea necrozei, inflamaţia poate fi *crupoasă* sau *difteroidă*, în care după detaşarea pseudomembranelor fibrinoase se formează ulceraţii profunde.

Enterita purulentă se caracterizează printr-o îmbibare difuză a peretelui cu puroi *(enterită flegmonoasă)* sau prin formarea unor microabcese, îndeosebi pe locul foliculilor limfoizi *(enterită apostematoasă)*.

În *enterita ulcero-necrotică* procesele distructive pot interesa în fond foliculii limfoizi de grup şi solitari ai intestinului, după cum se observă în febra tifoidă, sau pot ocupa mucoasa fără vre-o legătură cu aparatul limfoid intestinal. Totodată necroza şi exulcerarea pot avea un caracter generalizat (gripă, sepsis) sau de focar (vasculita alergică, periarterita nodoasă).

Indiferent de caracterul modificărilor inflamatorii din mucoasă, în enterita acută se dezvoltă hiperplazia şi transformarea reticulomacrofagică a aparatului limfoid al intestinului. Uneori ea poate avea o expresie exorbitantă (de exemplu, aşa-numita intumescenţă encefaloidă a foliculilor limfoizi de grup şi solitari în febra tifoidă),condiţionând modificări distructive ulterioare ale peretelui intestinal.

În ganglionii limfatici mezenterici se observă procese reactive sub formă de hiperplazie a elementelor limfoide, transformarea lor plasmocitară şi reticulomacrofagică, şi nu arareori inflamaţia.

Complicaţii ale enteritei acute sunt hemoragia, perforarea peretelui intestinal cu dezvoltarea peritonitei (de exemplu, în febra tifoidă), precum şi deshidratarea şi demineralizarea (de exemplu, în holeră). În unele cazuri enterita acută trece în cea cronică.

Enterită cronică

Enterita cronică este o inflamaţie cronică a intestinului subţire. Ea poate fi o boală de sine stătătoare sau o manifestare a altor afecţiuni cronice (hepatită, ciroză hepatică, boli reumatice etc.).

Etiologia. Enterita cronică poate fi cauzată de numeroşi factori exogeni şi endogeni, capabili la o acţiune de lungă durată şi lezare a enterocitelor să tulbure regenerarea fiziologică a mucoasei intestinului subţire. Factori exogeni sunt infecţiile (stafilococul, salmonelele, virusurile), intoxicaţiile, influenţa unor substanţe medicamentoase (salicilaţi, antibiotice, preparate citostatice), greşelile permanente în alimentaţie (abuzul de alimente picante, fierbinţi, fierte insuficient), utilizarea exagerată a celulozei aspre, glucidelor, grăsimilor, utilizarea insuficientă a proteinelor şi a vitaminelor. Factorii e n d o g e n i pot fi autointoxicarea (de exemplu, în uremie), tulburările metabolismului (în pancreatita crônică, ciroza hepatică), insuficienţa ereditară a fermenţilor intestinului subţire.

Morfogeneza. La baza enteritei cronice se află nu numai inflamaţia, dar şi dereglarea regenerării fiziologice a mucoasei intestinului subţire: proliferarea epiteliului criptelor, diferenţierea celulelor, "mişcarea" lor pe vilozitate şi descuamarea în lumenul intestinului. Iniţial aceste dereglări se reduc la o proliferare intensă a epiteliului criptelor, ce tinde să înlocuiască enterocitele lezate în descuamare ale vilozităţilor, însă diferenţierea acestui epiteliu în enterocite cu valoare funcţională completă întârzie. Ca rezultat, majoritatea vilozităţilor se acoperă cu enterocite nediferenţiate, funcţional inconsistente, care repede se necrozează. Forma vilozităţilor se adaptează la numărul redus de celule epiteliale: ele devin mai scurte, se atrofiază. Cu timpul criptele (zona cambială) nu sunt în stare să asigure populaţia de enterocite, supunându-se unei transformări chistice şi sclerozei. Aceste modificări constituie *etapa finală a regenerării fiziologice dereglate* a mucoasei, se dezvoltă *atrofia şi remanierea ei structurală.*

Anatomia patologică. Modificările din enterita cronică în ultimul timp sunt bine studiate pe materialul enterobiopsiilor.

Se disting două forme de enterită cronică – fără atrofia mucoasei şi enterită atrofică.

Pentru *enterita cronică fără atrofia mucoasei* sunt caracteristice grosimea neuniformă a vilozităţilor şi apariţia unor îngroşări în formă de măciulie ale porţiunilor lor distale, unde se observă distrucţia membranelor bazale ale învelişului epitelial. Citoplasma enterocitelor, care tapetează vilozităţile, e vacuolizată (fig.205, p.371). Activitatea fermenţilor oxidoreducători şi hidrolitici (fosfataza alcalină) din citoplasma acestor enterocite este redusă, ceea ce atestă o tulburare a capacităţii lor de absorbţie. Între enterocitele porţiunilor apicale ale vilozităţilor învecinate apar aderente, "arcade", ceea ce e legat, probabil, de formarea eroziunilor superficiale; stroma vilozităţilor e infiltrată cu celule plasmatice, limfocite, eozinofile. Infiltratul celular coboară în cripte, care pot fi dilatate chistic. Infiltratul distanţează criptele şi ajunge până la lama musculară a mucoasei. Dacă modificărilor descrise sunt supuse numai vilozităţile, avem v a r i a n t a s u p e r f i c i a l ă a acestei forme de enterită cronică, dacă însă ele ocupă toată grosimea mucoasei – v a r i a n t a d i f u z ă.

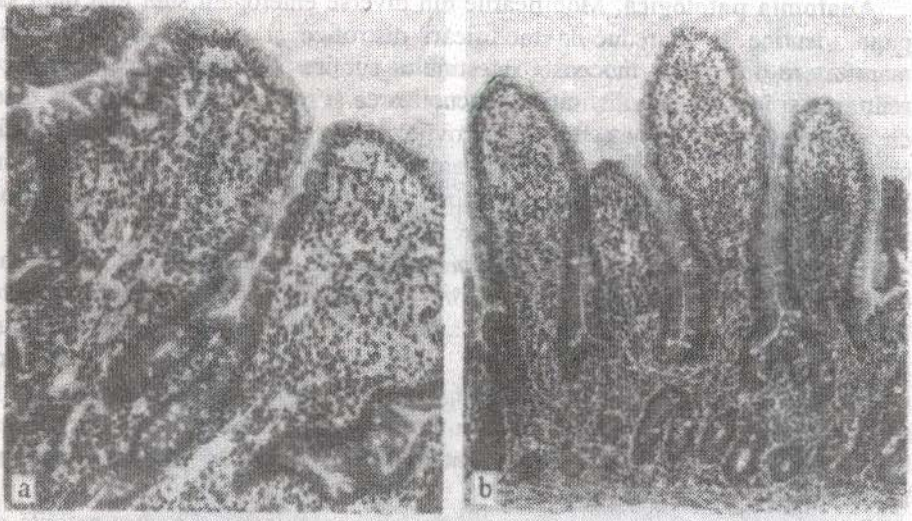


Fig. 205. Enterită cronică (enterobiopsie) (după L.I.Aruin).

a – enterită cronică fără atrofie; grosimea neuniformă a vilozităţilor, îngroşări în formă de măciulie ale porţiunilor lor distale, distrofia enterocitelor, infiltraţie polimorfocelulară a stromei; b – enterită cronică atrofică; scurtarea vilozităţilor, deformarea şi concreşterea lor, infiltraţia limfohistiocitară pronunţată a stromei.

Enterita cronică atrofică se caracterizează în primul rând prin scurtarea vilozităţilor, deformarea lor, apariţia unui număr mare de vilozităţi concrescute (vezi fig. 205). În vilozităţile scurtate are loc colapsul fibrelor argentafine. Enterocitele sunt vacuolizate, activitatea fosfatazei alcaline din marginea lor "în perie" e redusă. Apare un număr mare de celule caliciforme.

Criptele sunt atrofiate sau dilatate chistic, se observă infiltrarea lor cu elemente limfohistiocitare şi substituirea prin proliferări de fibre colagene şi musculare. Dacă atrofia se referă numai la vilozităţile mucoasei, iar criptele sunt puţin modificate avem varianta hiperregenerativă a acestei forme de enterită cronică, dacă însă sunt atrofiate vilozităţile şi criptele – varianta h i p o r e g e n e r a t i v ă.

În enterita cronică gravă, de lungă durată, se pot dezvolta anemia, caşexia, edeme hipoproteinemice, osteoporoza, dereglări endocrine, avitaminoza, sindromul de malabsorbţie.

ENTEROPATIILE

Enteropatii se numesc afecţiunile cronice ale intestinului subţire, la baza cărora se află dereglările enzimatice ereditare sau dobândite ale enterocitelor *(enzimopatii intestinale)*. Reducerea activităţii sau lipsa anumitor fermenţi duce la absorbirea insuficientă a substanţelor, pe care în condiţii normale aceşti fermenţi le scindează. Ca rezultat se dezvoltă *sindromul* de *malabsorbţie* pentru anumite substanţe alimentare *(malabsorbtion syndrom)*.

Printre enteropatii se disting: 1) insuficienţa dizaharidazică (de exemplu, alactazia); 2) enteropatia hipoproteinemică hipercatabolică (limfangiectazia intestinală); 3) enteropatia glutenică (sprue netropical, sprue celiachia).

Anatomia patologică. Modificările din diverse enteropatii sunt mai mult sau mai puțin identice și se reduc la modificări distrofice și atrofice cu diferit grad de manifestare din partea mucoasei intestinului subțire. Deosebit de caracteristice sunt scurtarea și îngroșarea vilozităților, vacuolizarea și reducerea numărului de enterocite cu pierderea de către acestea a microvilozităților (marginii "în perie"), adâncirea criptelor și îngroșarea membranei bazale, infiltrarea mucoasei cu celule plasmatice, limfocite, macrofagi. În stadiile tardive se observă absența aproape completă a vilozităților și scleroza pronunțată a mucoasei.

În *enteropatia hipoproteinemică hipercatabolică* modificările descrise se combină cu dilatarea considerabilă a capilarelor limfatice și a vaselor peretelui intestinal (limfangiectazia intestinală). Investigația histofermentochimică a bioptatelor mucoasei intestinului permite de a determina dereglările enzimatice, proprii anumitor forme de enteropatii, spre exemplu, insuficiența fermenților, care scindează lactoza și zaharoza, în *enteropatia dizaharidazică.* În *enteropatia glutenică* diagnosticul se stabilește pe baza studierii materialului a două enterobiopsii, efectuate până și după o dietă agluteníca.

Pentru enteropatii sunt caracteristice aceleași sechele, ca și pentru enterita cronică gravă. Ele duc, de rând cu sindromul de malabsorbție, la hipoproteinemie, anemie, dereglări endocrine, avitaminoze, sindromul edematos.

BOALA WHIPPLE

Boala Whipple (lipodistrofia intestinală) este o maladie cronică rară a intestinului subțire, pentru care sunt caracteristice sindromul de malabsorbție, hipoprotein- și hipolipidemia, astenia progresivă și scăderea ponderală.

Etiologia. Mulți cercetători în legătură cu depistarea în macrofagii mucoasei a unor corpusculi baciliformi acordă atenție factorului infecțios. Geneza infecțioasă a acestei boli este confirmată și de faptul că acești corpusculi dispar din mucoasă în tratamentul cu antibiotice și apare dinnou la acutizarea bolii.

Anatomia patologică. Se constată, de regulă, induratia peretelui intestinului subțire și a mezoului lui, precum și mărirea ganglionilor limfatici în legătură cu stocarea în ei a lipidelor acizilor grași și cu o limfostază pronunțată. Modificări caracteristice se depistează la examen microscopic, constând în infiltrarea pronunțată a lamei mucoasei intestinului cu macrofagi, citoplasma lor colorându-se cu reactivul Chiff (macrofagi PAS-pozitivi). Atare macrofagi apar și în ganglionii limfatici mezenterici (fig.206, p.373), ficat, lichidul sinovial. În macrofagi și celulele epiteliale ale mucoasei la examen electronomicroscopic se depistează corpusculi baciliformi (fig.206). În intestin, ganglionii limfatici mezenterici, în porțiunile cu acumulări de grăsime se pun în evidență lipogranuloame.

COLITA

În colită procesul inflamator cuprinde preponderent cecul *(tiflită),* colonul transvers *(colită transversă),* colonul sigmoidian *(sigmoidită)* sau rectul *(proctită),* iar în unele cazuri se răspândește pe tot intestinul *(pancolită).* Inflamația poate fi acută și cronică.

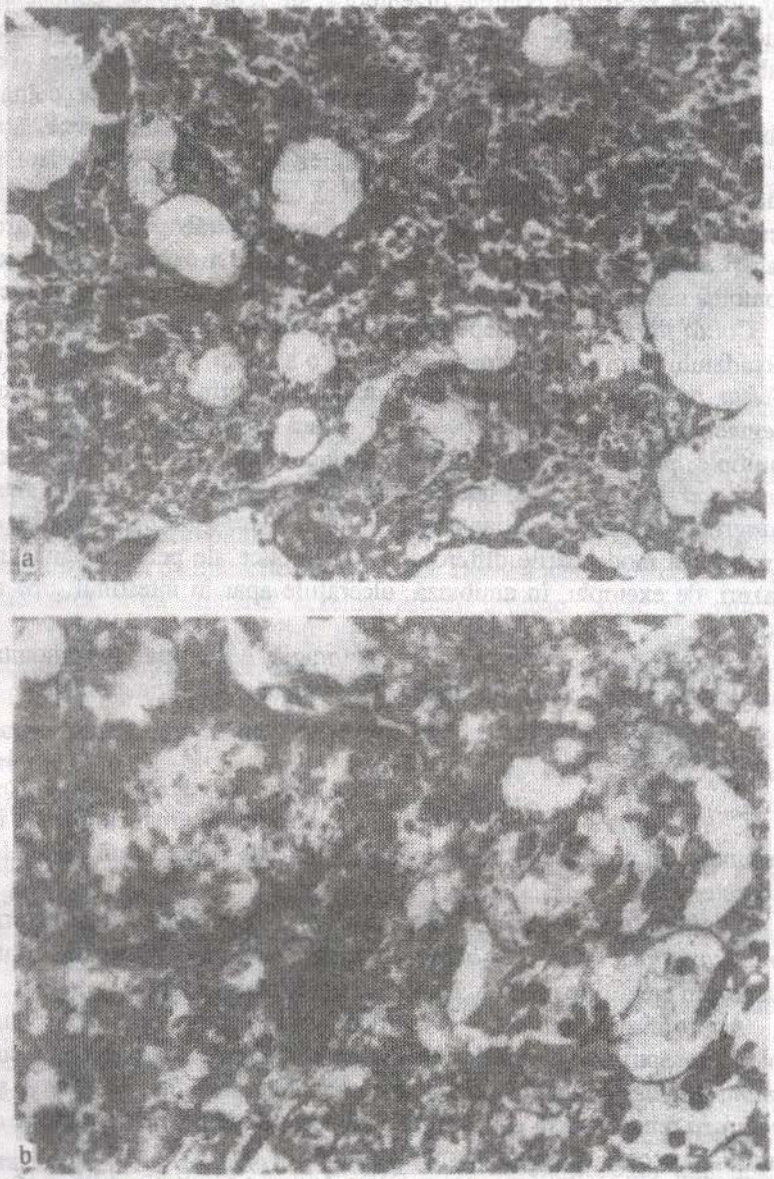


Fig. 206. Boala Whipple (ganglion limfatic mezenteric).

a – macrofagi PAS – pozitiv; b – corpusculi baciliformi în macrofagi. X 13500.

Colita acută

Colita acută este o inflamație acută a intestinului gros.

Etiologia. Colita acută poate fi infecțioasă, toxică și toxicoalergică. Din cele *infecțioase* fac parte colitele dizenterică, de febră tifoidă, colibacilară, stafilococică, micotică, protozoică, septică, tuberculoasă, sifilitică, din cele *toxice* – uremică, cu sublimat, medicamentoasă, iar din cele *toxicoalergice* – alimentară și coprostatică.

Anatomia patologică. Se disting următoarele forme de colită acută: catarală, fibrinoasă, purulentă, hemoragică, necrotică, gangrenoasă, ulceroasă.

În *colita catarală* mucoasa intestinului e hiperemiată, edematiată, pe suprafața ei se văd acumulări de exsudat, care poate avea un caracter seros, mucos sau purulent (catar seros, mucos sau purulent). Infiltratul inflamator străbate nu numai grosimea mucoasei, dar și submucoasa în care se văd hemoragii. Distrofia și necrobioza epiteliului se combină cu descuamarea epiteliului superficial și hipersecreția glandelor.

Colita fibrinoasă în dependență de profunzimea necrozei mucoasei și pătrunderea exsudatului fibrinos se împarte în c r u p o a s ă și d i f t e r o i d ă (vezi *Dizenteria*). *Colita purulentă* de obicei se caracterizează prin inflamație flegmonoasă – *colită flegmonoasă, flegmon al colonului.* Dacă în peretele intestinului apar hemoragii multiple, porțiuni de imbibiție hemoragică, colita este numita *hemoragică.* În *colita necrotică* se mortifică adesea nu numai mucoasa, dar și submucoasa. *Colita gangrenoasă* este o variantă a celei necrotice. *Colita ulceroasă acută,* de obicei, finalizează modificările difteroide sau necrotice ale peretelui intestinal. Într-un șir de cazuri, de exemplu, în amibiază, ulcerațiile apar în intestinul gros chiar la începutul bolii.

Complicațiile colitei cronice: hemoragia, perforația și peritonita, paraproctita cu fistule pararectale. În unele cazuri colita capătă o evoluție cronică.

Colita cronică

Colita cronică este o boală cronică a intestinului gros, care apare în mod primar sau secundar. În unele cazuri ea e legată genetic de colita acută, în altele această legătură lipsește.

Etiologia. Colita cronică este cauzată în fond, de aceiași factori ca și cea acută; *infecțioși, toxici și toxico-alergici.* O mare importanță capătă durata acțiunii acestor factori în condițiile reactivității locale (intestinale) sporite.

Anatomia patologică. Modificările din colita cronică, studiate pe materialul biopsiilor, puțin ce diferă de cele din enterita cronică, deși în colită sunt mai pronunțate *manifestările inflamatorii,* care se combină cu cele *disregenerative* și duc la *atrofia și scleroza* mucoasei. În conformitate cu acest principiu se deosebește colita cronică fără atrofia mucoasei și colita cronică atrofică.

În colita *cronică fără atrofie a mucoasei* ultima este edematiată, opacă, granuloasă cenușiu-roșiatică sau roșie, deseori cu numeroase hemoragii și eroziuni. Se observă aplatisarea și descuamarea epiteliului prismatic, creșterea numărului de celule caliciforme în cripte. Criptele sunt scurtate, lumenul lor este lărgit, uneori se aseamănă cu niște chisturi *(colită chistică).* Lama mucoasei, în care se întâlnesc hemoragii, este infiltrată cu limfocite, celule plasmatice, eozinofile, infiltratul celular pătrunzând

adesea în stratul ei muscular. Gradul de infiltraţie celulară poate fi diferit – de la relativ moderat şi de focar până la foarte pronunţat şi difuz cu formarea unor abcese izolate în cripte *(cripte-abcese)* şi focare de exulcerare.

Pentru *colita cronică atrofiată* sunt caracteristice aplatisarea epiteliului prismatic, reducerea numărului de cripte, hiperplazia elementelor musculare netede. În mucoasă predomină infiltraţia histiolimfocitară şi proliferarea ţesutului conjunctiv; într-un şir de cazuri se întâlnesc ulceraţii în curs de epitelizare şi cicatrizare.

Printre formele de colită cronică se remarcă aşa-numita *colită colagenică,* pentru care e caracteristică acumularea colagenului, proteinei amorfe şi a imunoglobulinelor în jurul criptelor mucoasei ("boala fibroblaştilor pericriptali"). Dezvoltarea acestei forme de colită este condiţionată de denaturarea sintezei colagenului sau de autoimunizare.

Complicaţii. Parasigmoidita şi paraproctita, într-o serie de cazuri hipovitaminoza.

Colita ulceroasă nespecifică

Colita ulceroasă nespecifică (sinonime: colită ulceroasă idiopatică, proctocolită ulceroasă) este o boală cronică recidivantă, la baza căreia se află inflamarea intestinului gros cu supurare, exulcerare, hemoragii, finalizată prin deformarea sclerotică a peretelui. Este o maladie destul de răspândită, întâlnită mai frecvent la femeile tinere.

Etiologia şi patogenia. În dezvoltarea acestei boli este indiscutabilă importanţa alergiei locale, cauzată probabil de microflora intestinală. Geneza alergică a colitei este confirmată de combinarea ei cu urticaria, eczema, astmul bronşic, bolile reumatice, guşa Hashimoto. În patogenia bolii un rol important revine autoimunizării, fapt confirmat prin decelarea în colita ulceroasă a autoanticorpilor, care se fixează în epiteliul mucoasei intestinului, caracterul infiltratului celular din mucoasă, care reflectă o reacţie de hipersensibilitate de tip întârziat. Evoluţia cronică a bolii şi imperfecţiunea proceselor regenerative sunt legate, probabil, nu numai de autoagresiune, dar şi de tulburările trofice în legătură cu distrucţia pronunţată a aparatului nervos intramural din intestin.

Anatomia patologică. Procesul debutează de obicei în rect şi treptat se propagă spre cec din care cauză se întâlnesc atât leziuni relativ limitate ale rectului şi colonului sigmoidian sau ale rectului, colonului sigmoidian şi transvers, cât şi leziunea totală a întregului colon (fig.207. p.376).

Modificările morfologice depind de caracterul evoluţiei bolii – acut sau cronic (Kogoi T.F., 1963).

Forma acută corespunde evoluţiei acute progresante şi acutizării formelor cronice. În aceste cazuri peretele intestinului gros e edematiat, hiperemiat, cu eroziuni multiple şi ulceraţii superficiale de formă neregulată, care se contopesc şi formează porţiuni enorme de exulcerare. Insulele de mucoasă persistente în aceste porţiuni amintesc nişte polipi *(pseudopolipi fimbriaţi).* Ulceraţiile pot penetra în submucoasă şi stratul muscular, unde se observă necroza fibrinoidă a fibrelor de colagen, focare de miomalacie şi cariorexis, hemoragii intramurale vaste. Pe fundul ulceraţiei, atât în zona de necroză, cât şi la periferia ei se văd vase cu necroză fibrinoidă şi erodarea pereţilor. Adesea are loc perforarea peretelui intestinului în regiunea fundului

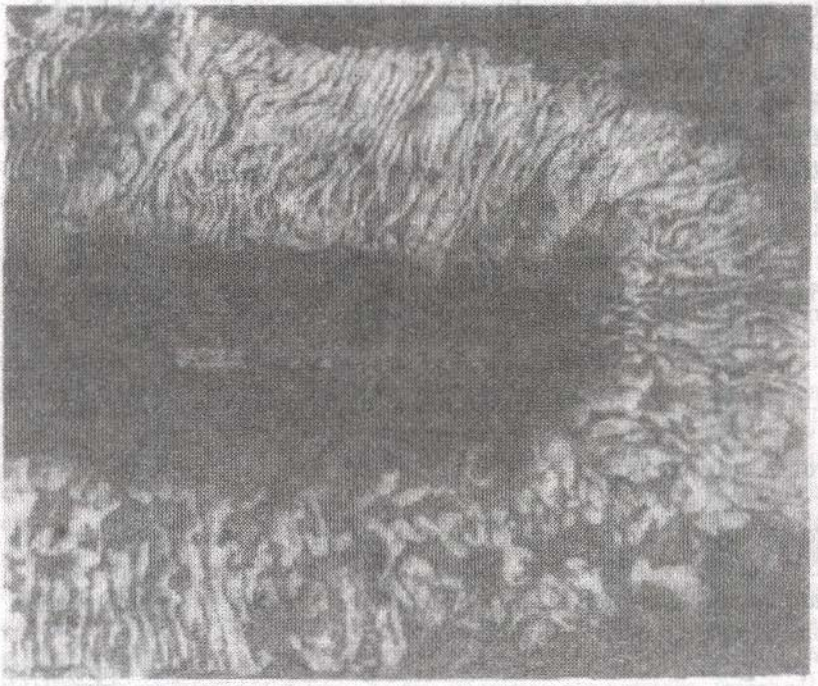


Fig. 207. Colită ulceroasă nespecfică (preparatul lui J.M.Iuhvidova).

ulcerației și hemoragia intestinală. Astfel de ulcere profunde formează niște pungi cu mase necrotice, care se detașează, peretele intestinal se efilează, iar lumenul devine foarte larg *(dilatație toxică)*. Unele ulcerații se supun granulării, totodată țesutul de granulație proliferează excesiv pe fundul ulcerației, formând excrescente polipoide – *pseudopolipi granulomatoși*. Peretele intestinului, îndeosebi mucoasa, e infiltrat abundent cu limfocite, celule plasmatice, eozinofile. În perioada de acutizare în infiltrat predomină neutrofile, care se acumulează în cripte, unde se formează *cripte-abcese* (fig.208, p.377).

Pentru *forma cronică* e caracteristică deformarea considerabilă a intestinului, care devine cu mult mai scurt; se observă o îngroșare și condensare pronunțată a peretelui intestinului, precum și îngustarea difuză sau segmentară a lumenului lui. Procesele regenerativ-sclerotice prevalează asupra celor inflamatoare-necrotice. Are loc granularea și cicatrizarea ulcerațiilor, însă epitelizarea lor, de regulă, e incompletă, din cauza formării unor câmpuri cicatriceale vaste și a inflamației cronice. Manifestări ale regenerării denaturate sunt numeroșii *pseudopolipi* (vezi fig.208), rezultați nu numai din proliferarea excesivă a țesutului de granulație *(pseudopolipi granulomatoși)*, dar și a regenerării reparatoare a epiteliului din jurul porțiunilor de scleroză *(pseudopolipi adenomatoși)*. În vase se observă endovasculită productivă, scleroza pereților, obliterarea lumenului; necroza fibrinoidă a vaselor se înregistrează rar. Inflamația are preponderent caracter productiv și se manifestă prin infiltrarea peretelui intestinal cu limfocite, histiocite, celule plasmatice. Infiltrația productivă se combină cu cripte-abcese.

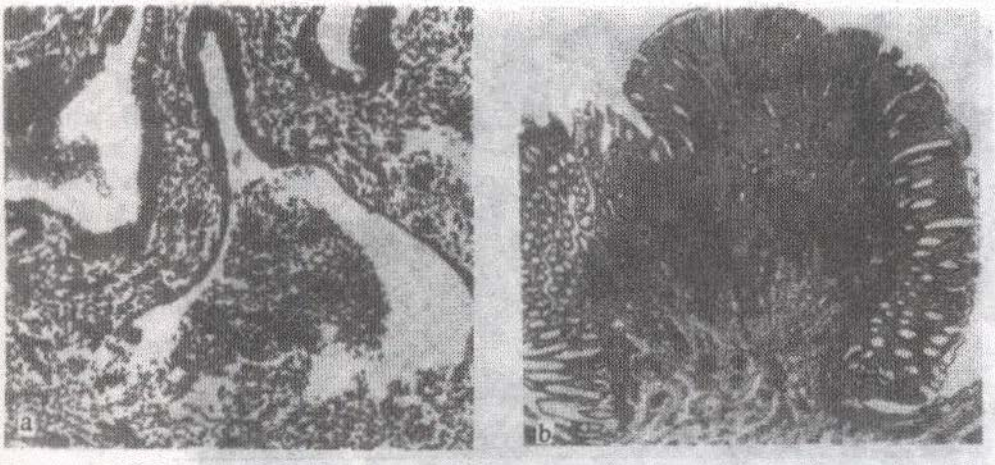


Fig. 208. Colită ulceroasă nespecifică (preparatul lui J.M.Iuhvidova).

a – acumulări de leucocite în criptă (criptă-abces); b – pseudopolip.

Complicaţiile colitei ulceroase nespecifice pot fi locale şi generale. Din cele l o c a l e fac parte hemoragia intestinală, perforaţia peretelui şi peritonita, stenozarea lumenului şi polipoza intestinului, dezvoltarea cancerului, din cele g e n e r a l e – anemia, amiloidoza, caşexia, sepsisul.

BOALA CROHN

Boala Crohn este o boală cronică recidivantă a tractului gastrointestinal, caracterizată printr-o granulomatoză nespecifică şi necroză.

Pe vremuri prin boala Crohn se subînţelegea o leziune granulomatoasă nespecifică doar a porţiunii terminale a intestinului subţire şi de aceea era numită ileită (regională) terminală. Ulterior s-a dovedit, că modificările caracteristice acestei boli pot apărea în orice compartiment al tractului gastrointestinal. Au apărut descrieri ale bolii Crohn a stomacului, intestinului gros, apendicelui vermicular etc.

Etiologia şi patogenia. Cauza dezvoltării bolii Crohn nu e cunoscută. Se presupune că factorii declanşatori ai acestei boli sunt infecţia, factorii genetici, predispozanţa ereditară a intestinului de a răspunde la diferite acţiuni printr-o reacţie granulomatoasă stereotip, autoimunizarea. Printre teoriile patogenetice, de rând cu cea autoimună, e răspândită teoria limfatică, conform căreia modificările primare se dezvoltă în ganglionii limfatici mezenterici şi în foliculii limfoizi ai peretelui intestinului, ceea ce duce la "edemul limfatic" al submucoasei, finalizată cu distrucţia şi granulomatoza peretelui intestinal.

Anatomia patologică. Cel mai des modificările se decelează în porţiunea terminală a ileonului, în rect (mai ales în partea anală) şi în apendicele vermicular; alte localizări sunt rare. Peretele intestinal se lezează pe t o a t ă g r o s i m e a, el devenind îngroşat considerabil şi edematiat. Mucoasa e mamelonată şi aminteşte "caldarâmul" (fig.209, p.378), fapt legat de alternarea unor ulceraţii lungi, înguste şi profunde, amplasate în rânduri paralele de-a lungul intestinului, cu porţiuni de mucoasă normală. Se întâlnesc de asemenea u l c e r a ţ i i profunde în f o r m ă d e f a n t ă, amplasate

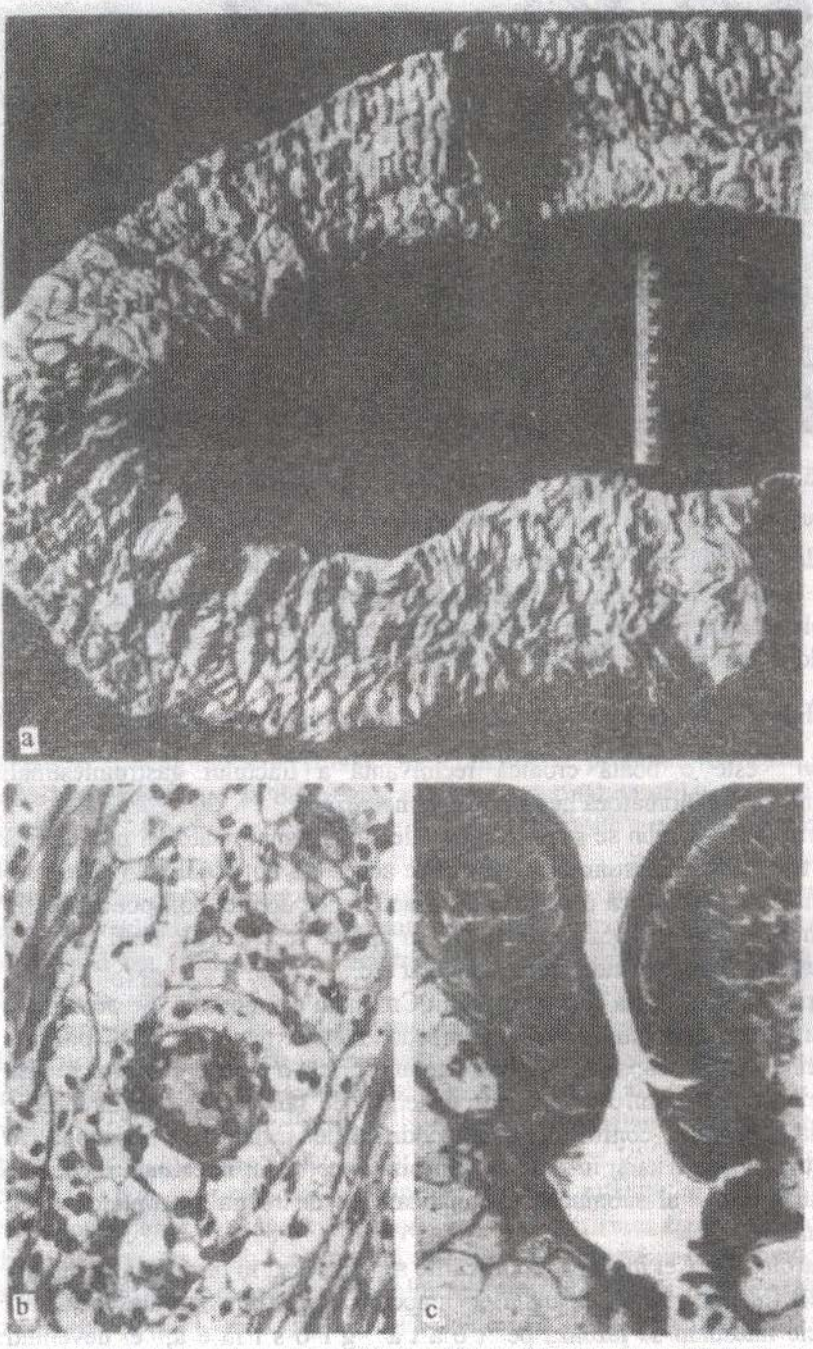


Fig. 209. Boala Crohn cu afectarea intestinului gros.

a – preparat macroscopic (după J.M.Iuhvidova); b – granulom epitelioidocelular cu celule gigante de tip Langhans (după L.L.Kapuller); c – ulcerație în formă de fantă (după L.L.Kapuller).

nu de-a lungul, ci de-a curmezişul intestinului. Seroasa deseori e acoperită cu aderenţe şi numeroşi noduli albicioşi, asemănători foliculilor tuberculoşi. Lumenul intestinului e îngustat, în grosimea peretelui formându-se traiecte fistuloase. Mezoul e îngroşat, sclerozat. Ganglionii limfatici regionali sunt hiperplaziaţi, roz-albicioşi pe secţiune.

Cel mai caracteristic semn microscopic este *granulomatoza nespecifică*, care ocupă toate straturile peretelui intestinal. Granuloamele au o structură asemănătoare celor din sarcoidoză, fiind constituite din celule epitelioide şi gigante de tipul Langhans (fig.209). Sunt caracteristice de asemenea edemul şi infiltraţia difuză cu limfocite, histiocite, celulele plasmatice ale *submucoasei, hiperplazia elementelor limfoide din ea, formarea* de ulceraţii *în formă de fante* (vezi fig.209). La aceste modificări se asociază adesea abcese în grosimea peretelui, scleroza şi hialinoza ca rezultat al dezvoltării celulelor infiltratului difuz şi a granuloamelor. În evoluţia de lungă durată are loc deformarea cicatriceală considerabilă a peretelui.

Complicaţie a bolii Crohn este perforarea peretelui intestinal cu formarea traiectelor fistuloase, din care cauză se dezvoltă peritonita purulentă sau stercorală. Nu sunt o raritate stenozele în diferite porţiuni ale intestinului, dar mai frecvent ale ileonului, cu manifestări de ocluzie intestinală.

Boala Crohn este considerată o stare precanceroasă a intestinului.

APENDICITA

Apendicita este o inflamaţie a apendicelui vermicular al cecului, care dă un simptom clinic caracteristic. De aici rezultă, că în plan clinico-anatomic nu orice inflamaţie a apendicelui vermicular (de exemplu, în tuberculoză, dizenterie) este apendicită. Apendicita este o boală larg răspândită, care adesea necesită intervenţie chirurgicală.

Etiologia şi patogenia. Apendicita este o autoinfecţie enterogenă. Patogenă devine flora care vegetează în intestin, importanţă prezentând bacilul coli, enterococul. Studierea condiţiilor virtuale, care contribuie la invazia microbilor în peretele apendicelui şi la manifestarea capacităţilor virulente ale florei intestinale, a demonstrat importanţa diferiţilor factori, ceea ce a servit drept motivaţie pentru fondarea teoriilor patogenice ale apendicitei.

Conform uneia din aceste teorii (Aschoff L., 1907), o importanţă decisivă pentru invazia primară a florei proprii o are *staza conţinutului intestinal în lumenul apendicelui*, legată de dereglarea peristaltismului acestuia şi atonia curburilor apendicelui, formarea coproliţilor, apariţia în lumen a animalelor-paraziţi, corpilor străini etc. Leziunea epiteliului superficial al mucoasei, înregistrată în aceste cazuri, condiţionează pătrunderea infecţiei, instalarea la început a inflamaţiei purulente de focar (afect primar), iar apoi a celei difuze (apendicită flegmonoasă). Conform celei de a doua teorii, angioneurotică (Rikker G., 1926; Rusakov A.V., 1951), autoinfecţia apare în apendice în legătură cu dereglările vasculare din peretele lui, care sunt de natură neurogenă. Spasmul vaselor apendicelui şi a stratului lui muscular duce la staza sângelui şi a limfei, hemoragii şi dereglări profunde ale nutriţiei apendicelui, la dezvoltarea modificărilor distrofice şi necrobiotice ale ţesuturilor lui, ceea ce asigură invazia infecţiei şi dezvoltarea inflamaţiei purulente.

Teoria angioneurotică a patogeniei apendicitei a căpătat o răspândire largă. Fondată pe o bază fiziologică (tulburarea cineticii apendicelui ca mecanism declanşator al afecţiunii), ea explică uşor manifestările iniţiale ale maladiei (apendicită simplă, superficială) şi acele cazuri clinice ale acesteia, când modificările morfologice în apendicele extirpat lipsesc. Totodată de pe poziţiile teoriei angioneurotice cu greu poate fi explicată dinamica dezvoltării formelor de apendicită distructivă, care însă poate fi uşor explicată de concepţia lui L.Aschoff de progresare a afectului primar.

Fig. 210. Apendicită flegmonoasă. Edemul peretelui şi clivarea lui cu exsudat purulent.

Anatomia patologică. Se disting două forme clinico-anatomice de apendicită: acută şi cronică, fiecare din ele având o anumită caracteristică morfologică.

Apendicită acută. Se deosebesc următoarele forme morfologice de apendicită acută: 1) simplă; 2) superficială (catarală); 3) distructivă (flegmonoasă, apostematoasă, ulcero-flegmonoasă, gangrenoasă). Aceste forme sunt o reflectare morfologică a fazelor de inflamare a apendicelui finalizate prin distrucţie şi necroză. Durează de obicei 2-4 zile.

Modificările, proprii *apendicitei acute simple,* se dezvoltă pe parcursul primelor ore de la începutul accesului. Ele se reduc la tulburări de circulaţie sanguină şi limfatică sub formă de stază în capilare şi venule, edem, hemoragii, acumulări de siderofagi, precum şi la poziţia marginală a leucocitelor şi leucodiapedeză. Aceste modificări sunt exprimate mai cu seamă în porţiunea distală a apendicelui. Dereglările circulaţiei sanguine şi limfatice sunt însoţite de modificări distrofice din partea sistemului nervos intramural din apendice.

În următoarele ore, pe fondul modificărilor discirculatorii în porţiunea distală a apendicelui, apar focare de inflamaţie exsudativă purulentă a mucoasei, numite a f e c t p r i m a r. În vârful unui atare focar conic, orientat spre lumenul apendicelui, se observă defecte superficiale ale epiteliului. Aceste modificări microscopice caracterizează *apendicita acută superficială,* în care apendicele devine tumefiat, iar seroasa lui hiperemiată şi mată. Modificările proprii apendicitei simple sau superficiale sunt reversibile, dacă însă ele progresează se dezvoltă *apendicita acută distructivă.*

Spre finele primelor 24 de ore infiltratul leucocitar se răspândeşte pe toată grosimea peretelui apendicelui, se dezvoltă *apendicita flegmonoasă* (fig. 210). Dimensiunile apendicelui se măresc, seroasa lui devine mată şi hiperemiată, pe suprafaţa ei apar depuneri fibrinoase (fig.211, vezi planşa color); peretele pe secţiune e îngroşat, din lumen se elimină puroi. Mezoul este edemaţiat, hiperemiat; dacă pe fondul inflamaţiei purulente difuze a apendicelui apar numeroase microabcese apendicita este numită *apostematoasă,* dacă însă la apendicita flegmonoasă se asociază exulcerarea mucoasei – *apendicită ulcero-flegmonoasă.* Modificările distructiv-purulente din apendice finalizează cu *apendicită gangrenoasă,* numită şi s e c u n d a r ă, deoarece apare în

urma trecerii procesului supurativ pe ţesuturile circumiacente (*periapendicită*, vezi fig. 211), inclusiv şi pe mezenterul apendicelui *(mezenteriolită)*, ceea ce duce la tromboza arterei apendiculare.

Apendicita gangrenoasă secundară trebuie deosebită de *gangrena apendicelui vermicular*, dezvoltată în tromboza primară sau tromboembolia arterei lui. Evident, că din această cauză gangrena apendicelui vermicular este numită nu prea reuşit *apendicită gangrenoasă primară*.

Apendicele în apendicita gangrenoasă are un aspect specific: este îngroşat, seroasa este acoperită cu depuneri fibrino-purulente verzui-spălăcite. Peretele de asemenea e îngroşat, de culoare cenuşie-spălăcită, din lumen se elimină puroi. La examen microscopic se depistează focare vaste de necroză cu colonii bacteriene, hemoragii, trombi în vase. Mucoasa-i exulcerată aproape pe tot traseul.

Complicaţiile. În apendicita acută complicaţiile sunt condiţionate de distrucţia apendicelui şi răspândirea puroiului. Deseori perforaţia peretelui, apărută în apendicita ulcero-flegmonoasă, duce la dezvoltarea peritonitei localizate şi generalizate, care apare şi la autoamputarea apendicelui gangrenos modificat. Dacă în apendicita flegmonoasă are loc obstrucţia porţiunii proximale a apendicelui, atunci lumenul porţiunii distale se destinde şi se dezvoltă *empiemul apendicelui vermicular*. Răspândirea procesului purulent pe ţesuturile din jurul apendicelui şi pe cec *(periapendicită, peritiflită)* este însoţită de formarea unor focare purulente incapsulate, trecerea inflamaţiei pe ţesutul celular retroperitoneal. Este foarte periculoasă dezvoltarea tromboflebitei purulente a vaselor mezenterice cu răspândirea ei pe ramificările venei portă şi apariţia *pileflebitei* (din grec. *pile* – poartă, *flebos* – venă). În astfel de cazuri este posibilă embolia trombobacteriană a ramificărilor venei portă din ficat şi formarea în ea a *abceselor pileflebitice*.

Apendicita cronică. Se dezvoltă după apendicita acută suportată şi se caracterizează prin procese sclerotice şi atrofice, pe fondul cărora pot apărea modificări inflamatorii-distructive. Inflamaţia şi distrucţia sunt succedate de obicei de proliferarea ţesutului de granulaţie în peretele şi lumenul apendicelui. Ţesutul de granulaţie se maturizează, transformându-se în cicatriceal. Ia naştere scleroza pronunţată şi atrofia tuturor straturilor peretelui, *obliterarea lumenului* apendicelui, între apendice şi ţesuturile circumiacente apar aderenţe. Aceste modificări se pot combina cu ulceraţii acute şi în curs de granulaţie, infiltraţia limfohistiocitară şi leucocitară a peretelui apendicelui.

Uneori la obliterarea cicatriceală a porţiunii proximale a apendicelui în lumenul lui se acumulează lichid seros şi apendicele se transformă într-un chist – se dezvoltă *hidropizia apendicelui*. Chistul ce conţine secreţii ale glandelor – mucus, este numit m u c o c e l. Uneori mucusul din cauza peristaltismului apendicelui se adună în formaţiuni sferice (mixoglobule), ceea ce duce la *mixoglobuloza apendicelui*. La spargerea chistului şi pătrunderea mucusului şi a celulelor ce îl formează în cavitatea abdominală e posibilă implantarea acestor celule pe peritoneu, sub acţiunea cărora acesta se modifică amintind o tumoare –mixom. În astfel de cazuri avem *pseudomixom peritoneal*.

Despre p s e u d o a p e n d i c i t ă se vorbeşte în acele cazuri, când semnele clinice ale accesului de apendicită sunt condiţionate nu de un proces inflamator, ci de tulburări *dischinetice*. În caz de hiperchinezie a apendicelui stratul lui muscular e contractat, foliculii sunt măriţi, lumenul îngustat considerabil. În atonie lumenul e

dilatat puternic, umplut cu materii fecale (coprostază), peretele apendicelui este efilat, mucoasa atrofică.

TUMORILE INTESTINULUI

Printre tumorile intestinului cea mai mare importanţă o au cele epiteliale – benigne şi maligne.

Din tumorile epiteliale b e n i g n e cel mai frecvent se întâlnesc *adenoamele* (sub formă de *polipi adenomatoşi*). Se localizează de obicei în rect, apoi după frecvenţă – în colonul sigmoidian, colonul transvers, cec şi în intestinul subţire. Adenoamele intestinului pot avea formă *tubulară, tubulo-viloasă şi viloasă.* Adenomul vilos, reprezentat de un ţesut moale, roz-roşiatic cu suprafaţă viloasă *(tumoarea viloasă)*, are o structură glandulo-papilară. Se poate maligniza. În caz de polipi ademato şi multipli avem o *polipoză intestinală*, care are caracter familial.

Cancerul se întâlneşte atât în intestinul subţire, cât şi în cel gros. *Cancerul intestinului subţire* se întâlneşte rar, de obicei î n d o u d e n, în regiunea papilei duodenale (ampula lui Vater). Tumoarea nu atinge dimensiuni mari, foarte rar cauzează dificultăţi în eliminarea bilei, ceea ce condiţionează icterul subhepatic, şi se complică prin inflamarea căilor biliare.

Incidenţa *cancerului intestinului gros* e în creştere, la fel şi mortalitatea cauzată de acest tip de cancer. Se întâlneşte mai frecvent în rect, mai rar în colonul sigmoidian, cec, unghiul hepatic şi splenic al colonului transvers.

Cancerul rectal de obicei este precedat de colita ulceroasă cronică, polipoză, tumoarea viloasă sau fistule cronice ale rectului (boli precanceroase).

În dependenţă de c a r a c t e r u l d e c r e ş t e r e se disting forme de cancer exofite, endofite şi intermediare.

Din *carcinoamele exofite* fac parte cancerul în formă de placă, polipos şi macronodular, din cele *endofite* – cancerul exulcerat şi difuz-infiltrativ, care de obicei, stenozează lumenul intestinului (fig.212, p.383), din cele *intermediare* – cancerul "în farfurie".

Printre t i p u r i l e h i s t o l o g i c e de cancer intestinal se disting *adenocarcinomul, adenocarcinomul mucipar, cancerul cu celule "în inel cu pecete", pavimentos, adenopavimentos, nediferenţiat şi inclasificabil.* Formele exofite de cancer au de obicei structura adenocarcinomului, formele endofite – structura cancerului cu celule "în inel cu pecete" sau nediferenţiat.

Sunt evidenţiate aparte cancerele *canalului anal:* pavimentos, cloacogen, mucoepidermoid, adenocarcinomul.

M e t a s t a z e a z ă cancerul rectal în ganglionii limfatici regionali şi în ficat.

PERITONITA

Peritonita, sau inflamaţia peritoneului, deseori complică afecţiunile organelor digestive: perforarea ulcerului gastric sau duodenal, ulceraţiile intestinale în febra tifoidă, colita ulceroasă nespecifică, dizenteria; se întâlneşte ca complicaţie în apendicită, bolile ficatului, colecistită, pancreatita acută ş.a.

Peritonita se poate limita la un sector sau altul al cavităţii abdominale – *peritonită localizată* sau poate fi răspândită – *peritonită generalizată.* Mai răspândită este *peritonita exsudativă acută* (seroasă, fibrinoasă, purulentă), uneori ea poate fi

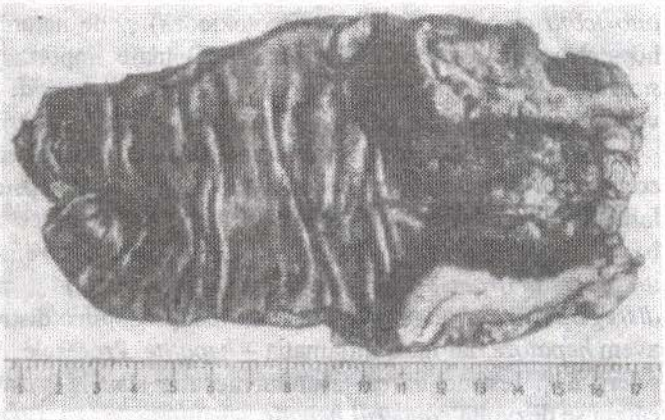


Fig. 212. Cancer difuz-infiltrativ al rectului.

stercorală, biliară. Peritoneul visceral şi parietal în acest caz este considerabil hiperemiat, cu sectoare de hemoragii, printre ansele intestinale se văd acumulări de exsudat, care în aparenţă înclee ansele. Exsudatul se localizează nu numai pe suprafaţa organelor şi pe pereţii cavităţii abdominale, dar se şi acumulează în sectoarele declive (canalele laterale, cavitatea micului bazin). Peretele intestinului e flasc, se rupe uşor, în lumen se conţine lichid şi gaze.

În peritonita generalizată organizarea exsudatului purulent este însoţită de formarea unor colecţii purulente incapsulate printre ansele intestinale – "abcese"; în peritonita localizată în regiunea diafragmului apar "abcese" subdiafragmatice. Peritonita fibrinoasă sfârşeşte prin formarea aderenţelor în cavitatea abdominală, în unele cazuri se dezvoltă *peritonita adezivă cronică* (boala aderenţială), ceea ce duce la ocluzie intestinală.

Uneori *peritonita cronică* apare în mod "primar". De obicei ea este limitată: *perigastrită* în boala ulceroasă a stomacului, *perimetrită şi perisalpingită* după naştere sau în infecţia cu evoluţie de lungă durată (blenoragie), *pericolecistită* în colelitiază, *periapendicită* fără manifestări clinice ale apendicitei în anamneză. În astfel de cazuri pe o porţiune limitată a peritoneului apare scleroza, se formează aderenţe, care adesea dereglează funcţia organelor cavităţii abdominale.

AFECŢIUNILE FICATULUI, COLECISTULUI ŞI ALE PANCREASULUI

Bolile ficatului, pancreasului şi ale colecistului deseori sunt legate patogenetic, fenomen explicat prin particularităţile lor funcţionale şi de anatomie topografică. Pentru înţelegerea esenţei şi patogeniei acestor maladii, precum şi pentru diagnosticarea lor o mare importanţă are studierea bioptatelor. Cel mai des se efectuează biopsia ficatului.

AFECŢIUNILE FICATULUI

Afecţiunile ficatului sunt extrem de diverse. Ele pot fi e r e d i t a r e şi d o b â n d i t e, p r i m a r e (bolile ficatului propriu-zise) şi s e c u n d a r e (leziunile hepatice în alte maladii). Afecţiunile ficatului sunt condiţionate adesea de *infecţii* (hepatita virală, febra galbenă acută, leptospirozele, opistorhoza, tifosurile etc.) şi

intoxicații endogene (uremia, tireotoxicoza) și de natură *exogenă* (alcoolul, toxinele hepatotrope, intoxicațiile alimentare). O mare importanță au *dereglările circulației sanguine* (șocul, staza venoasă cronică), *tulburările de nutriție* (carența proteică și vitaminică) și *metabolice* (maladii metabolice ale ficatului).

Anatomia patologică a bolilor de ficat în ultimele decenii a fost specificată și completată cu noi date grație studierii materialelor biopsiei hepatice, utilizate pe scară largă în scopuri diagnostice. Modificările morfologice ale ficatului, care constituie baza afecțiunilor lui, se pot manifesta prin *distrofia și necroza hepatocitelor, inflamarea stromei* (spațiile portale, sinusoidele) și a ductulilor biliari, procese *disregenerative și tumorale*. Dacă în ficat predomină distrofia și necroza hepatocitelor, avem *hepatoze*, iar dacă inflamația – *hepatite*. Procesele disregenerative ce sfârșesc cu scleroză și restructurarea țesutului hepatic stau la baza *cirozei hepatice*, pe fondul căreia se dezvoltă *cancerul hepatic*.

HEPATOZA

Hepatoza este o afecțiune hepatică, caracterizată prin distrofia și necroza hepatocitelor; ea poate fi ereditară și dobândită.

Un mare grup de hepatoze e r e d i t a r e îl constituie așa-numitele *maladii metabolice ale ficatului*. Ele apar în legătură cu tulburările metabolismului proteic și aminoacidic *(cistinoza și aminoaciduria, sau sindromul Debre-DeToni-Fanconi)*, lipidic *(lipidoze ereditare)*, glucidic *(glicogenoze)*, pigmentar *(hepatoza pigmentară ereditară, porfiriile)*, mineral *(hemocromatoza, distrofia hepato-cerebrală, sau boala Wilson-Konovalov)*. Multe din hepatozele ereditare sunt boli de acumulare (tezaurismoze) și sfârșesc prin dezvoltarea cirozei hepatice.

Hepatozele dobândite în funcție de caracterul evoluției pot fi a c u t e și c r o n i c e. Cea mai mare importanță printre hepatozele acute o are distrofia toxică a ficatului sau necroza masivă progresivă a ficatului, iar printre cele cronice – hepatoza grasă.

Distrofia toxică a ficatului

Distrofia toxică a ficatului, mai corect *necroza masivă progresivă a ficatului*, este o boală acută, rareori cronică, caracterizată prin necroza masivă evolutivă a ficatului și insuficiență hepatică.

Etiologia și patogenia. Necroza masivă a ficatului se dezvoltă mai ales în intoxicațiile exogene (intoxicarea cu alimente de proastă calitate, ciuperci, heliotropism, fosfor, arsen ș.a.) endogene (toxicoza gravidică, tireotoxicoza). Se întâlnește și în hepatita virală ca manifestare a formei ei maligne (fulgerătoare). În patogenie o importanță primordială se atribuie acțiunii hepatotrope a toxinei (virusului). Un anumit rol îl pot juca factorii alergici și autoalergici.

Anatomia patologică. Modificările ficatului diferă în dependență de perioada bolii, durata căreia este de aproximativ 3 săptămâni.

În primele zile ficatul e puțin mărit, relativ consistent sau flasc și capătă o culoare galbenă aprinsă atât pe suprafață, cât și pe secțiune. Ulterior el se micșorează progresiv ("se topește vădit"), devine flasc, iar capsula – ridată; pe secțiune țesutul hepatic e cenușiu, cu aspect argilos.

M i c r o s c o p i c în primele zile se observă distrofia grasă a hepatocitelor din centrul lobulilor, înlocuită rapid prin *necroză* și *descompunerea autolitică* cu formarea

detritusului proteolipidic, în care se depistează cristale de leucină şi tirozină. Progresând modificările necrotice ocupă spre sfârşitul săptămânii a doua de boală toate sectoarele lobulilor; doar la periferia lor rămâne o fâşie îngustă de hepatocite în stare de distrofie grasă. Aceste modificări ale ficatului caracterizează stadiul distrofiei galbene.

În a treia săptămână de boală ficatul continuă să se micşoreze în dimensiuni şi devine roşu. Aceste modificări se datoresc fagocitozei şi resorbţiei detritusului proteolipidic din lobuli; ca urmare se dezgoleşte stroma reticulară cu sinusoide dilatate considerabil şi hiperemiate; celulele persistă doar la periferia lobulilor. Modificările ficatului din săptămâna a treia de boală caracterizează stadiul distrofiei roşii.

În necroza masivă a ficatului se observă *icter, hiperplazia ganglionilor limfatici paraportali* şi a *splinei* (uneori ea se aseamănă cu cea septicemică), *hemoragii multiple* în piele, mucoase şi seroase, în plămâni, *necroza epiteliului tubilor renali, modificări distrofice în pancreas, miocard, SNC.*

În necroza progresivă a ficatului bolnavii mor, de obicei, de insuficienţă acută hepatică sau renală (*sindromul hepato-renal).* Distrofia toxică poate sfârşi prin dezvoltarea cirozei hepatice postnecrotice.

Distrofia toxică cronică a ficatului se observă în acele cazuri rare, când boala recidivează. În final de asemenea se dezvoltă ciroza hepatică postnecrotică.

Hepatoza grasă

Hepatoza grasă (sinonime: distrofia grasă a ficatului, infiltraţia grasă sau lipomatoza ficatului; steatoza hepatică) este o boală cronică, caracterizată prin acumularea excesivă a lipidelor în hepatocite.

Etiologia şi patogenia. Hepatoza grasă este indusă de *influenţele toxice* asupra ficatului (alcool, insecticide, unele substanţe medicamentoase), *tulburările endocrino-metabolice* (diabetul zaharat, adipozitatea), *tulburările de nutriţie* (insuficienţa factorilor lipotropi, kwashiorkor, folosirea cantităţilor excesive de lipide şi glucide cu alimentele) şi *hipoxie* (insuficienţa cardio-vasculară, insuficienţa pulmonară, anemiile etc.).

Rolul principal în dezvoltarea hepatozei grase îi revine intoxicării alcoolice cronice. Se dezvoltă *steatoza alcoolică* a ficatului. E stabilită influenţa nemijlocită a etanolului asupra ficatului. Oxidarea directă devine în aceste condiţii cea mai adecvată. Ca rezultat sinteza trigliceridelor în ficat sporeşte, mobilizarea acizilor graşi din depozitele de grăsime se intensifică, iar utilizarea lor în ficat scade. Trigliceridele formate sunt compuşi inerţi şi nu împiedică derularea proceselor sintetice, ce se produc în ficat. Astfel se explică durata mare a steatozei hepatice în intoxicarea alcoolică.

Dezvoltarea hepatozei grase depinde de cantitatea de alcool băută şi durata (ani) consumării lui, deşi există şi deosebiri individuale în capacitatea ficatului de a metaboliza alcoolul.

Anatomia patologică. Ficatul în steatoză e mărit, galben sau roşu-cafeniu, cu suprafaţa netedă. În hepatocite se depistează lipide de tipul trigliceridelor. Steatoza hepatocitelor poate fi *pulveriformă, în picături mici şi mari* (fig. 213, p.386). Picătura de lipide împinge organitele relativ intacte spre periferia celulei (vezi fig.213), care devine inelară. În infiltrarea lipidică pot fi antrenate hepatocite solitare (aşa-numita *steatoză*

detritusului proteolipidic, în care se depistează cristale de leucină şi tirozină. Progresând modificările necrotice ocupă spre sfârşitul săptămânii a doua de boală toate sectoarele lobulilor; doar la periferia lor rămâne o fâşie îngustă de hepatocite în stare de distrofie grasă. Aceste modificări ale ficatului caracterizează stadiul distrofiei galbene.

În a treia săptămână de boală ficatul continuă să se micşoreze în dimensiuni şi devine roşu. Aceste modificări se datoresc fagocitozei şi resorbţiei detritusului proteolipidic din lobuli; ca urmare se dezgoleşte stroma reticulară cu sinusoide dilatate considerabil şi hiperemiate; celulele persistă doar la periferia lobulilor. Modificările ficatului din săptămâna a treia de boală caracterizează stadiul distrofiei roşii.

În necroza masivă a ficatului se observă *icter, hiperplazia ganglionilor limfatici paraportali* şi a *splinei* (uneori ea se aseamănă cu cea septicemică), *hemoragii multiple* în piele, mucoase şi seroase, în plămâni, *necroza epiteliului tubilor renali, modificări distrofice în pancreas, miocard, SNC.*

În necroza progresivă a ficatului bolnavii mor, de obicei, de insuficienţă acută hepatică sau renală (*sindromul hepato-renal).* Distrofia toxică poate sfârşi prin dezvoltarea cirozei hepatice postnecrotice.

Distrofia toxică cronică a ficatului se observă în acele cazuri rare, când boala recidivează. În final de asemenea se dezvoltă ciroza hepatică postnecrotică.

Hepatoza grasă

Hepatoza grasă (sinonime: distrofia grasă a ficatului, infiltraţia grasă sau lipomatoza ficatului; steatoza hepatică) este o boală cronică, caracterizată prin acumularea excesivă a lipidelor în hepatocite.

Etiologia şi patogenia. Hepatoza grasă este indusă de *influenţele toxice* asupra ficatului (alcool, insecticide, unele substanţe medicamentoase), *tulburările endocrino-metabolice* (diabetul zaharat, adipozitatea), *tulburările de nutriţie* (insuficienţa factorilor lipotropi, kwashiorkor, folosirea cantităţilor excesive de lipide şi glucide cu alimentele) şi *hipoxie* (insuficienţa cardio-vasculară, insuficienţa pulmonară, anemiile etc.).

Rolul principal în dezvoltarea hepatozei grase îi revine intoxicării alcoolice cronice. Se dezvoltă *steatoza alcoolică* a ficatului. E stabilită influenţa nemijlocită a etanolului asupra ficatului. Oxidarea directă devine în aceste condiţii cea mai adecvată. Ca rezultat sinteza trigliceridelor în ficat sporeşte, mobilizarea acizilor graşi din depozitele de grăsime se intensifică, iar utilizarea lor în ficat scade. Trigliceridele formate sunt compuşi inerţi şi nu împiedică derularea proceselor sintetice, ce se produc în ficat. Astfel se explică durata mare a steatozei hepatice în intoxicarea alcoolică.

Dezvoltarea hepatozei grase depinde de cantitatea de alcool băută şi durata (ani) consumării lui, deşi există şi deosebiri individuale în capacitatea ficatului de a metaboliza alcoolul.

Anatomia patologică. Ficatul în steatoză e mărit, galben sau roşu-cafeniu, cu suprafaţa netedă. În hepatocite se depistează lipide de tipul trigliceridelor. Steatoza hepatocitelor poate fi *pulveriformă, în picături mici şi mari* (fig. 213, p.386). Picătura de lipide împinge organitele relativ intacte spre periferia celulei (vezi fig.213), care devine inelară. În infiltrarea lipidică pot fi antrenate hepatocite solitare (aşa-numita *steatoză*

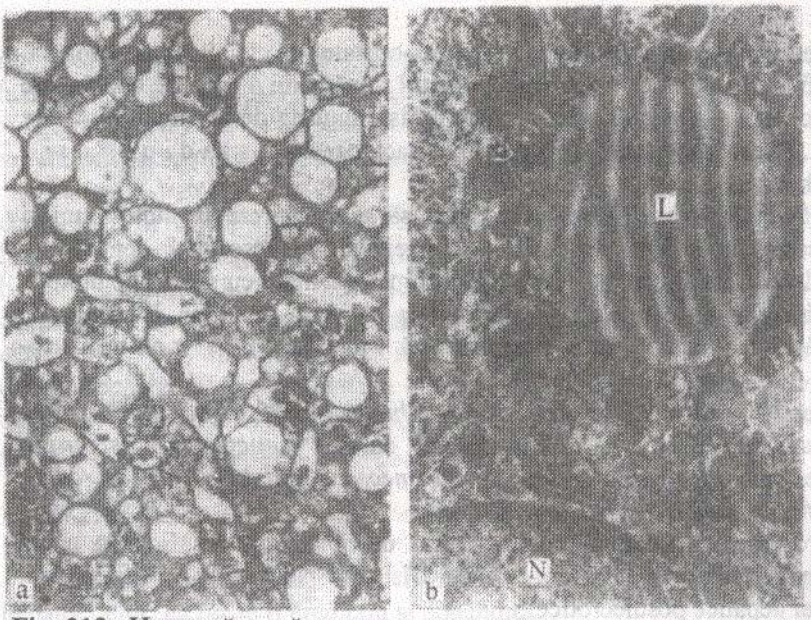


Fig. 213. Hepatoză grasă.

a – steatoză în picături mari a hepatocitelor; b – o picătură mare de lipide (L) în citoplasma hepatocitului. N – nucleu. Microfotoelectronogramă. X 12000.

diseminată), grupe de hepatocite *(steatoză zonală)* sau tot parenchimul hepatic *(steatoză difuză)*. În unele cazuri (intoxicații, hipoxie) lipomatoza hepatocitelor se dezvoltă cu predilecție c e n t r o l o b u l a r, în altele (carența proteo-vitaminică, obezitate) – preponderent p e r i p o r t a l. În infiltrația lipidică pronunțată hepatocitele se necrozează, picăturile de lipide fuzionează formând *chisturi lipidice* extracelulare, în jurul cărora apare reacția celulară, proliferează țesutul conjunctiv.

Se disting trei stadii ale hepatozei grase: 1) steatoza simplă, când distrucția hepatocitelor nu este pronunțată și reacția mezenchimo-celulară lipsește; 2) steatoză în asociere cu necrobioza hepatocitelor și reacția mezenchimo-celulară; 3) steatoză cu remanierea incipientă a structurii lobulare a ficatului. Al treilea stadiu de steatoză a ficatului este ireversibil și este considerat ca precirotic. Evoluția hepatozei grase în ciroza de tip portal a fost urmărită pe biopsiile repetate ale ficatului și argumentată experimental. La dezvoltarea cirozei pe fondul steatozei lipidele dispar din hepatocite. În steatoza hepatică e posibil icterul. Într-un șir de cazuri hepatoza grasă se combină cu pancreatita cronică, nevrite.

HEPATITA

Hepatita este o boală a ficatului, ce are la bază inflamația lui, manifestată prin modificări distrofice și necrobiotice ale parenchimului și prin infiltrarea inflamatorie a stromei. Hepatita poate fi p r i m a r ă, adică se poate dezvolta ca o boală de sine stătătoare, sau s e c u n d a r ă ca o manifestare a altei boli. În funcție de caracterul evoluției se distinge h e p a t i t a a c u t ă ș i c r o n i c ă.

Anatomia patologică a hepatitei acute şi cronice e distinctă.

Hepatita acută poate fi exsudativă şi productivă. În *hepatita exsudativă* în unele cazuri (de exemplu, în tireotoxicoză) exsudatul are caracter seros şi îmbibă stroma ficatului *(hepatită seroasă)*, în altele exsudatul este purulent *(hepatită purulentă)*, poate infiltra difuz spaţiile portale (de exemplu, în colangita şi colangiolita purulentă) sau forma colecţii purulente (abcese pileflebitice ale ficatului în apendicita purulentă, amibiază; abcese metastatice în septicopiemie).

Hepatita acută productivă se caracterizează prin distrofia şi necroza hepatocitelor din diferite sectoare ale lobulilor şi prin reacţia sistemului reticuloendotelial al ficatului. Ca rezultat se formează infiltrate în focar sau difuze din reticuloendoteliocite stelate (celule Kupffer) în curs de proliferare, endoteliu, la care aderă elemente hematogene.

Aspectul exterior al ficatului în hepatita acută depinde de caracterul inflamaţiei.

Hepatita cronică se caracterizează prin distrucţia elementelor parenchimatoase, infiltraţie celulară a stromei, scleroză şi regenerare a ţesutului hepatic. Aceste modificări pot fi prezente în diferite combinaţii, ceea ce permite de a deosebi trei forme morfologice de hepatită cronică: activă (agresivă), persistentă şi colestatică. În *hepatita cronică activă* distrofia şi necroza severă a hepatocitelor *(hepatită distructivă)* se combină cu o inflamaţie celulară pronunţată, care nu numai că ocupă spaţiile portale şi periportale sclerozate, dar pătrunde şi în interiorul lobulului.

În *hepatita cronică persistentă* modificările distrofice ale hepatocitelor sunt slab exprimate; e caracteristică doar infiltraţia celulară difuză a spaţiilor portale, mai rar – a stromei intralobulare.

În *hepatita cronică colestatică* cele mai pronunţate sunt colestaza, colangita şi colangiolita care se combină cu infiltraţia interstiţială şi scleroza stromei, precum şi cu distrofia şi necrobioza hepatocitelor.

De rând cu varianta activă, persistentă şi colestatică de hepatită cronică unii cercetători evidenţiază în cadrul leziunilor virale ale ficatului hepatita cronică lobulară, caracterizată prin necroze interlobulare ale unor grupe de hepatocite şi infiltraţie cu celule limfoide. Termenul "hepatită lobulară" este prin excelenţă descriptiv (histotopografic), subliniind doar localizarea modificărilor în interiorul lobulilor hepatici.

Ficatul în hepatita cronică, de regulă, e mărit şi dens. Capsula lui e îngroşată focal sau difuz, albicioasă. Ţesutul hepatic pe secţiune are aspect pestriţ.

Etiologia şi patogenia. Apariţia hepatitei primare, adică a hepatitei ca boala de sine stătătoare, de cele mai multe ori e legată de acţiunea virusului hepatotrop *(hepatită virală)*, alcoolului *(hepatită alcoolică)* sau a medicamentelor *(hepatită medicamentoasă)*. Drept cauză a *hepatitei colestatice* servesc factorii, care duc la colestază extracelulară şi la icter subhepatic; un anumit rol îl au şi medicamentele (metiltestosteronul, derivaţii fenotiazinei etc.). Dintre hepatitele primare cea mai mare importanţă o are cea *virală* şi cea *alcoolică*.

Etiologia hepatitei secundare, adică a hepatitei ca manifestare a altor boli *(hepatita reactivă nespecifică)*, e foarte variată. Acestea pot fi infecţia (febra galbenă, citomegalia, febra tifoidă, dizenteria, malaria, tuberculoza, sepsisul), intoxicaţiile (tireotoxicoza, toxine hepatotrope), leziunile tractului gastrointestinal, afecţiunile de sistem ale ţesutului conjunctiv ş.a.

Consecinţele hepatitei depind de caracterul şi evoluţia ei, de răspândirea procesului, gradul de afectare a ficatului şi capacităţile lui regenerative. În cazuri uşoare e posibilă restabilirea completă a structurii ţesutului hepatic. În leziunea acută masivă a ficatului, ca şi în evoluţia cronică a hepatitei, e posibilă dezvoltarea cirozei.

Hepatita virală

Hepatita virală este boală virotică, caracterizată prin lezarea preponderentă a ficatului şi a tubului digestiv. Boala e numită în numele lui S.P.Botkin (boala Botkin), care în anul 1888 pentru prima dată a lansat concepţia ştiinţific argumentată în privinţa etiologiei şi patogeniei ei (icter infecţios).

Etiologia şi epidemiologia. Agenţii patogeni ai hepatitei sunt virusurile A(HAV), B(HBV) şi delta (HDV);

HAV – ARN-virusul hepatitei A – cauzează *hepatita virală A*. Calea de transmitere a infecţiei este cea fecalo-orală de la omul bolnav sau purtător de virus *(hepatită infecţioasă)*. Perioada de incubaţie constituie 15-45 de zile. Pentru acest tip de hepatită sunt caracteristice izbucniri epidemice *(hepatită epidemică)*. Evoluţia hepatitei A, de regulă, e a c u t ă, de aceea ea nu duce la dezvoltarea cirozei.

HBV provoacă *hepatita virală B*, pentru care e caracteristic mecanismul transcutan de transmitere: transfuzie de sânge, injecţii, tatuajul *(hepatită serică)*. Sursa de infecţie este omul bolnav sau purtătorul de virus. Perioada de incubaţie e de 25-180 zile *(hepatită cu perioadă de incubaţie mare)*. Hepatita virală B, care poate fi atât acută, cât şi cronică, e larg răspândită în toate ţările lumii, totodată se observă o tendinţă de creştere a incidenţei ei. Ea este un însoţitor frecvent al SIDA-ei (vezi *Bolile infecţioase*).

HDV, care este un ARN-virus defectuos (pentru replicarea lui e necesară "funcţia auxiliară" a HBV sau a altor hepatovirusuri), provoacă *hepatita virală delta*. Ea poate apărea concomitent cu hepatita B sau poate fi o manifestare a superinfecţiei la purtătorii de HBV. Evoluând a c u t sau c r o n i c, delta-hepatita agravează hepatita virală B.

Se distinge de asemenea *hepatita non A non B*, agentul patogen al căreia nu este identificat. Se presupune că această formă de hepatită este cauzată de doi agenţi patogeni cu diferiţi termeni de incubaţie în organism şi diferite căi de transmitere (enterală, parenterală). În 50 % de cazuri ea are o e v o l u ţ i e c r o n i c ă.

Cea mai mare importanţă epidemiologică şi clinică printre hepatitele virale o are hepatita virală B.

Hepatita virală B

Etiologia. Virus al hepatitei B este considerat ARN-virusul (particula Dane), care include trei determinante antigenice: 1) antigenul de suprafaţă (HBs Ag); 2) core – antigenul (HBc Ag), de care e legată patogenitatea virusului; 3) HBe Ag, taxat ca un marcher al ADN-polimerazei. Antigenii virusului B se pot depista în ţesuturi cu ajutorul metodelor histologice (colorare cu aldehidfuxină, orceină) sau imunohistochimice (folosirea antiserurilor la HBs Ag, HBc Ag, HBe Ag).

Patogenia. Actualmente e acceptată teoria viruso-imunogenetică a patogeniei hepatitei virale de tip B, conform căreia diversitatea formelor ei e legată de p a r t i c u l a r i t ă ţ i l e r ă s p u n s u l u i i m u n l a p ă t r u n d e r e a v i r u s u l u i. Se consideră, că după reproducerea primară a virusului în ganglionii limfatici regionali

(limfadenita regională) survine *virusemia*, totodată virusul este vehiculat de eritrocite, ceea ce duce la lezarea lor, la apariţia anticorpilor antieritrocitari. Virusemia condiţionează generalizarea reacţiei sistemului limfocitar şi macrofagic (limfadenopatie, hiperplazia splinei, reacţii alergice). Hepatotropismul virusului permite de a explica localizarea lui selectivă în hepatocite. Însă virusul hepatiei B nu posedă capacitatea de a efectua o acţiune citopatică directă. L e z i u n e a h e p a t o c i t e l o r e condiţionată de citoliza imună (reacţia celulelor efectoare ale sistemului imun la antigenii virusului), care este potenţată de instalarea autoimunizării. Inducerea citolizei imune este realizată de complexe imune care conţin în primul rând HBs Ag. Citoliza imună a hepatocitelor poate fi atât celulară (citotoxicitatea T-celulară faţă de HBs Ag), cât şi anticorp dependentă (realizată de celulele K). Autoimunizarea e legată de *lipoproteina specifică hepatică*, apărută ca rezultat al replicării virusului în hepatocite şi care exercită funcţia de autoantigen. Citoliza imună duce la necroză, care poate ocupa suprafeţe diferite de parenchim hepatic. Din această cauză se disting câteva tipuri de necroză a hepatocitelor în leziunea virală a ficatului: 1) maculoase (focale), în care necroza are caracter citolitic (de colicvaţie) sau "acidofil" (de coagulare); 2) parcelare (–necroze în "punţi") condiţionate de peripoleza şi emperiopoleza limfocitelor; 3) confluente, care pot fi "în punţi" (centrocentrale, centroportale, portoportale), submasive (multilobulare) şi masive.

Clasificarea. Se disting următoarele forme c l i n i c o - m o r f o l o g i c e de hepatită virală: 1) ciclică acută (icterică); 2) anicterică; 3) necrotică (malignă, fulminantă, fulgerătoare); 4) colestatică; 5) cronică. În primele patru forme este vorba de *hepatita acută*.

Anatomia patologică. *În forma acută ciclică (icterică)* a hepatitei virale modificările morfologice depind de stadiul bolii (stadiul de stare a bolii şi de însănătoşire).

În s t a d i u l d e s t a r e a b o l i i (1 – 2-a săptămână a perioadei icterice) ficatul (datele laparoscopiei) e mărit, dens şi roşu, capsula e încordată *(ficat mare roşu)*.

La e x a m e n m i c r o s c o p i c (bioptatele ficatului) se observă dereglarea structurii trabeculare a ficatului şi un polimorfism pronunţat al hepatocitelor (se întâlnesc celule binucleate şi polinucleate), adesea în celule se văd figuri de mitoză. Predomină *distrofia hidropică sau balonică* a hepatocitelor, în diferite sectoare ale lobulilor se întâlnesc *necroze focale (maculoase)* şi *confluente* ale hepatocitelor (fig.214, p.390), *corpusculi Councilman* – formaţiuni rotunde omogene eozinofile cu nucleu picnotic sau fără nucleu (aceştea reprezintă hepatocite în stare de necroză de coagulare cu organitele micşorate considerabil în dimensiuni – "hepatocite mumificate").

Stroma portală şi intralobulară e infiltrată difuz cu limfocite şi macrofagi cu un amestec de celule plasmatice, leucocite eozinofile şi neutrofile (vezi fig.214). Numărul reticuloendoteliocitelor stelate e mărit considerabil. Celulele infiltratului din stroma portală pătrund în parenchimul lobulului şi distrug hepatocitele lamei terminale, ceea ce duce la apariţia *necrozelor periportale parcelare*. În diferite sectoare ale lobulilor sunt multe canalicule capilare supraumplute cu bilă.

Merită să fie menţionată în mod deosebit distrugerea membranei hepatocitelor, fapt care duce la o "explozie fermentativă" în hepatita virală acută, la intensificarea în serul sanguin a activităţii aminotransferazelor, care sunt un marcher al citolizei celulare.

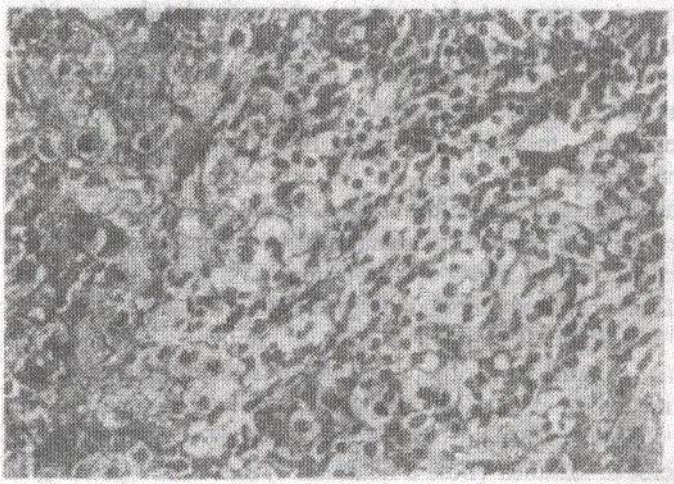


Fig. 214. Hepatită virală acută (biopsia ficatului). Distrofie balonică şi necroza hepatocitelor. Infiltrat limfohistiocitar în spaţiul portal şi în sinusoide.

În stadiul de însănătoşire (a 4 – 5-a săptămână de boală) ficatul capătă dimensiuni normale, scade hiperemia lui; capsula e puţin îngroşată, opacă, între capsulă şi peritoneu se întâlnesc aderenţe mici.

La examen microscopic se constată restabilirea structurii trabeculare a lobulilor, diminuarea gradului de modificări necrotice şi distrofice. Este pronunţată regenerarea hepatocitelor, sunt multe celule binucleate în toate sectoarele lobulilor. Infiltratul limfomacrofagic din spaţiile portale şi din interiorul lobulilor devine focal. Pe locul necrozelor confluente ale hepatocilelor se observă reliefarea stromei reticulare şi proliferarea fibrelor colagene. Fascicule de fibre colagene se pun în evidenţă de asemenea în spaţiile perisinusoidale.

În forma acuta ciclică de hepatită particulele virusului şi antigenele de obicei nu se depistează în ţesutul hepatic. Numai în caz de evoluţie trenantă a hepatitei în unele hepatocite şi macrofagi solitari uneori se poate decela HBs Ag.

În *forma anictерică a hepatitei* modificările ficatului în comparaţie cu forma acută ciclică sunt mai slab pronunţate, deşi prin laparoscopie se constată tabloul *ficatului mare roşu* (e posibilă lezarea numai a unuia din lobi). Tabloul microscopic e altul: distrofia balonică a hepatocitelor, necroza lor focală, corpusculii Councilman se întâlnesc rar, e foarte pronunţată proliferarea reticuloendoteliocitelor stelate; infiltratul inflamator limfomacrofagic şi neutrofil chiar dacă ocupă toate sectoarele lobulilor şi spaţiile portale nu distruge lama terminală; colestaza lipseşte.

Pentru *forma necrotică* (malignă, fulminantă sau fulgerătoare) a hepatitei virale e caracteristică necroza progresivă a parenchimului hepatic. De aceea ficatul se micşorează rapid în dimensiuni, capsula lui devine ridată, iar ţesutul – cenuşiu-cafeniu sau galben. La examen microscopic se depistează *necroze "în punţi"* sau *masive* ale ficatului. Printre masele necrotice se întâlnesc corpusculi Councilman, acumulări de reticuloendoteliocite stelate, limfocite, macrofagi, neutrofile. E foarte pronunţată staza bilei în canaliculele capilare biliare. Hepatocitele se pun în evidenţă doar în parenchimul persistent de la periferia lobulilor, ele fiind în stare de difstrofie hidropică sau balonică. În sectoarele, unde masele necrotice s-au resorbit şi s-a dezgolit stroma reticulară, lumenul sinusoidelor e lărgit considerabil, hiperemiat; tot acolo sunt prezente hemoragii multiple.

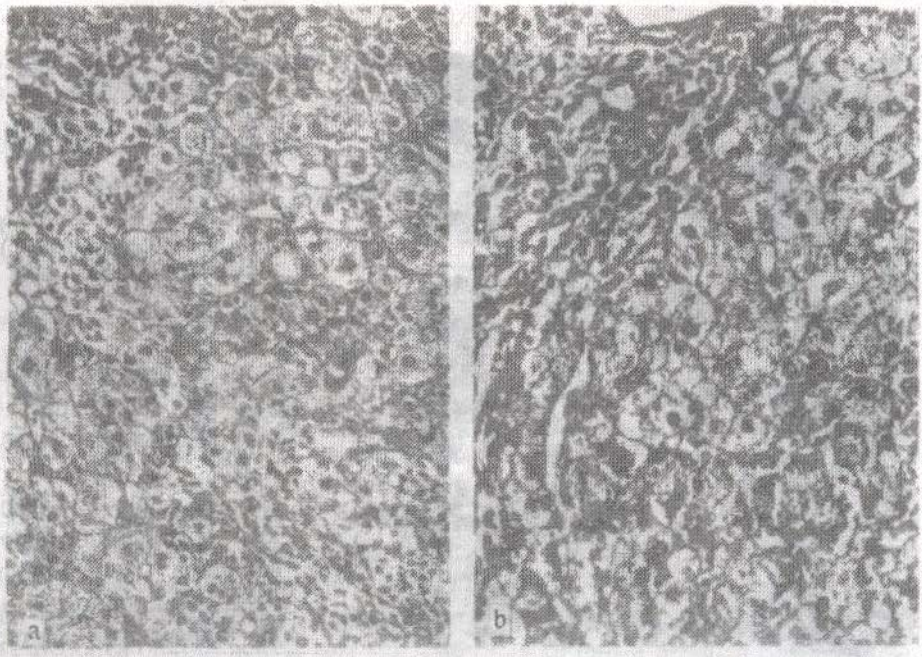


Fig. 215. Hepatită virală cronică B (biopsia ficatului).

a – hepatită activă; infiltrație celulară a stromei portale și intralobulare sclerozate a ficatului, distrucția hepatocitelor lamei terminale; b – hepatită persistentă; infiltrație celulară a câmpurilor portale sclerozate; lama terminală persistă; distrofia hepatocitelor.

Dacă bolnavii nu mor în perioada acută prin *comă hepatică*, la ei se dezvoltă *ciroza hepatică macronodulară* postnecrotică.

Forma colestatică de hepatită se întâlnește preponderent la persoanele de vârstă înaintată. La baza ei se află colestaza intrahepatică și inflamația ductulilor biliari. La laparoscopie se constată modificări de genul *ficatului mare roșu*, însă ficatul e cu *focare de culoare galbenă-verzuie* și desen lobular accentuat. La examen microscopic predomină fenomene de colestază: canaliculele capilare biliare și ductulii biliari din spațiile portale sunt supraumpluți cu bilă, pigmentul biliar se acumulează atât în hepatocite, cât și în reticuloendoteliocitele stelate. Colestaza se combină cu inflamația ductulilor biliari *(colangite, colangiolite)*. Hepatocitele din zonele centrale ale lobulilor sunt în stare de distrofie hidropică sau balonică, se întâlnesc și corpusculi Councilman. Spațiile portale sunt lărgite, infiltrate predominant cu limfocite, macrofagi, neutrofile.

Forma cronică de hepatită virală e reprezentată de hepatita activă sau de cea persistentă (e posibilă și hepatita lobulară).

Pentru *hepatita cronică activă* e caracteristică infiltrația celulară a stromei sclerozate portale, periportale și intralobulare din ficat. Deosebit de caracteristică este pătrunderea infiltratului din limfocite, macrofagi, celule plasmatice prin lama terminală în lobulul hepatic, ceea ce duce la lezarea hepatocitelor (fig. 215). Se dezvoltă *distrofia* (hidropică, balonică) și *necroza hepatocitelor (hepatita distructivă)*, realizată de celule efectoare ale sistemului imun (citoliza imună). Necrozele pot fi *parcelare*, *"în punți"* și *submasive* (multilobulare). Gradul de răspândire a necrozei este un criteriu al gra-

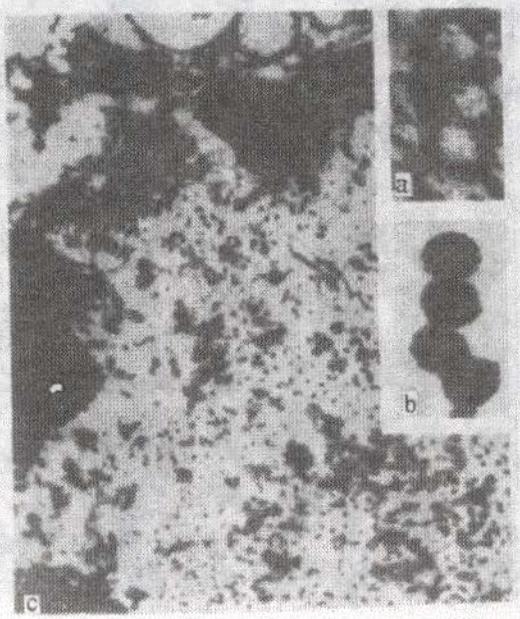


Fig. 216. Hepatită virală cronică B.

a – HBsAg(a) în citoplasma şi HBcAg (b) în nucleul hepatocitului (c). a, b – X 245000; c – X 20000 (după Novoslavski).

dului de activitate (gravitate) a maladiei. Distrucţia hepatocitelor se combină cu proliferarea focală sau difuză a reticuloendoteliocitelor stelate şi a celulelor colangiolelor. Totodată regenerarea parenchimului hepatic este imperfectă, se dezvoltă scleroza şi restructurarea ţesutului hepatic.

În hepatocite la examen electronomicroscopic (fig.216), imunohistochimic şi cu microscopul optic (colorație cu orceină) se depistează marcherii virusului hepatitei B – HBsAg şi HBcAg. Hepatocitele, care conţin HBsAg, amintesc sticla mată *(hepatocite "de sticlă mată")*; nucleele hepatocitelor, care conţin HBcAg, parcă ar fi presărate cu nisip *("nuclee de nisip")*. Aceste semne histologice sunt de asemenea marcheri etiologici ai hepatitei B. În hepatita cronică activă se observă o expresie focală a HBcAg. Hepatita cronică activă, de regulă, progresează în ciroză hepatică macronodulară postnecrotică.

Hepatita cronică persistentă (vezi fig.215) se caracterizează prin infiltrarea spaţiilor portale sclerozate cu limfocite, histiocite şi celule plasmatice. Rareori aglomerări histiolimfocitare focale se întâlnesc în interiorul lobulilor, unde se observă hiperplazia reticuloendoteliocitelor stelate şi focare de scleroză a stromei reticulare. Lama terminală, ca şi structura lobulilor hepatici, de regulă, se păstrează. Modificările distrofice ale hepatocitelor sunt minime sau moderate (distrofie hidropică), necroza hepatocitelor se întâlneşte rar. În ficat se depistează marcherii antigenilor virusului hepatitei B: hepatocite "de sticlă mată", care conţin HBsAg, mai rar nuclee "de nisip" cu HBcAg, corpusculi Councilman. În hepatita cronică persistentă e posibilă nu numai expresia focală, dar şi generalizată a HBcAg; ea poate şi lipsi.

Hepatita cronică persistentă f o a r t e r a r progresează în ciroză hepatică şi numai în acele cazuri, când se transformă în hepatită activă.

Modificările extrahepatice în hepatita virală se manifestă prin *icter şi hemoragii multiple* în piele, seroase şi mucoase, *mărirea ganglionilor limfatici,* îndeosebi a celor mezenterici, şi a *splinei* pe contul hiperplaziei elementelor reticulare. În hepatita acută foarte frecvent se dezvoltă inflamaţia catarală a mucoasei căilor respiratorii superioare şi a tubului digestiv. În epiteliul tubilor renali, în cardiomiocite şi neuronii SNC se constată modificări distrofice. În hepatita cronică activă se dezvoltă leziuni sistemice

ale glandelor exocrine (salivare, gastrice, intestinale, pancreatice) şi ale vaselor (vasculite, glomerulonefrită).

Moartea în hepatita virală survine prin insuficienţă hepatică acută (forma necrotică) sau cronică (hepatita cronică activă cu evoluţie în ciroză). Într-o serie de cazuri se dezvoltă sindromul hepato-renal.

Hepatita alcoolică

Hepatita alcoolică este o boală acută sau cronică a ficatului, condiţionată de intoxicaţia alcoolică.

Etiologia şi patogenia. Alcoolul (etanolul) este o substanţă hepatotoxică şi în anumite concentraţii provoacă necroza celulelor hepatice. Acţiunea citotoxică a etanolului e mai pronunţată şi se realizează mai uşor într-un ficat cu modificări antecedente (hepatoza grasă, hepatita cronică, ciroza). Accesele repetate de hepatită alcoolică acută pot duce la dezvoltarea hepatitei cronice persistente, care la suspendarea consumului de alcool are o evoluţie benignă. Însă dacă întrebuinţarea alcoolului continuă, atunci accesele de hepatită acută alcoolică favorizează trecerea hepatitei cronice persistente în ciroza hepatică portală. Într-o serie de cazuri se dezvoltă hepatita alcoolică cronică activă, care sfârşeşte rapid cu ciroză hepatică postnecrotică. În progresarea hepatitei alcoolice un rol anumit îl joacă inhibarea de către etanol a potenţialului regenerativ al ficatului. Se admite şi participarea mecanismelor autoimune, totodată în calitate de autoantigen, probabil, evoluează hialinul alcoolic.

Anatomia patologică. Modificările ficatului în hepatita alcoolică acută şi cronică sunt diferite.

Hepatita alcoolică acută are o caracteristică macroscopică (laparoscopia) şi microscopică (biopsia ficatului) bine conturată. Ficatul este dens şi palid, cu porţiuni roşiatice şi adesea cu depresiuni cicatriceale. Tabloul microscopic al hepatitei alcoolice acute se reduce la necroza hepatocitelor, infiltrarea zonelor de necroză şi spaţiilor portale cu neutrofile, la apariţia unei cantităţi mari de hialin alcoolic *(corpusculi Mallory)* în citoplasma hepatocitelor şi extracelular (fig. 217, p.394). Hialinul alcoolic reprezintă o proteină fibrilară, sintetizată de hepatocite sub influenţa etanolului (vezi fig.217), ceea ce duce la necroza celulelor hepatice.

Hialinul alcoolic se distinge nu numai prin acţiunea citotoxică asupra hepatocitelor, provocând necroza lor. El stimulează leucotactismul, dispune de proprietăţi antigenice, ceea ce duce la formarea complexelor imune circulante. Hialinul alcoolic sensibilizează limfocitele cu efect de "killer", precum şi colagenogeneza. Transportarea cu sângele a complexelor imune, care conţin antigenul hialinului alcoolic, induc manifestările sistemice ale hepatitei alcoolice sub formă de vasculite şi, îndeosebi, de glomerulonefrită.

Hepatita alcoolică acută apare mai frecvent pe fondul hepatozei grase, hepatitei cronice şi a cirozei. Însă ea se poate dezvolta şi în ficatul intact. Accesele repetate de hepatită alcoolică acută pe fondul hepatozei grase sau a hepatitei cronice duc la dezvoltarea cirozei hepatice. Hepatita alcoolică acută în ficatul cirotic poate evolua cu necroze masive şi finaliza prin distrofie toxică cu sfârşit letal. Dacă hepatita alcoolică acută se dezvoltă în ficatul intact, atunci la sistarea consumului de alcool şi o terapie corespunzătoare structura ficatului se poate restabili sau apare fibroza stromei. La

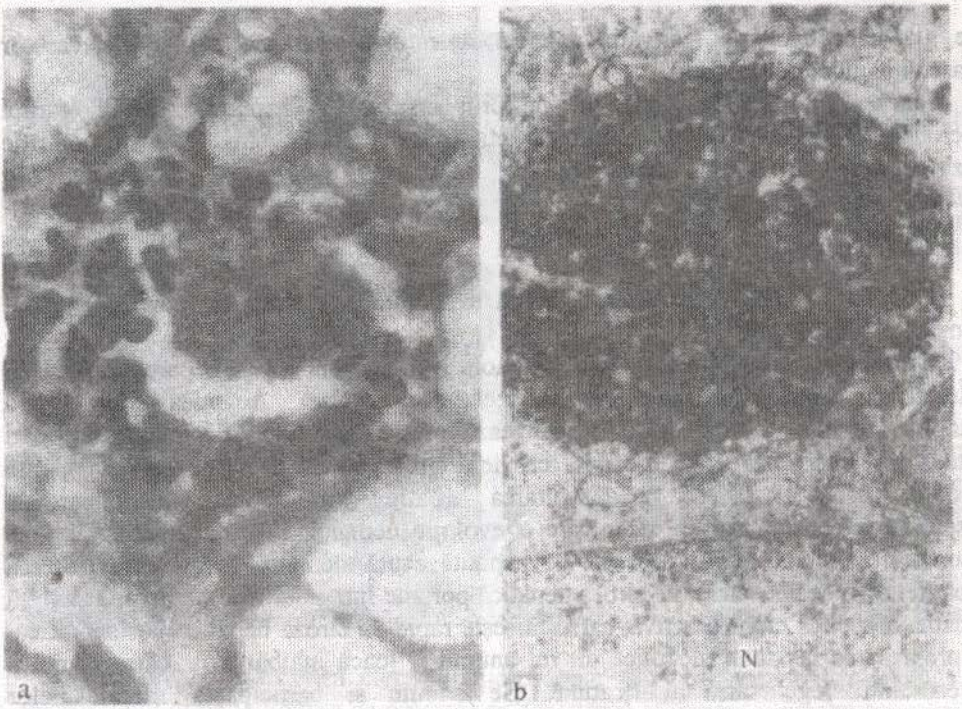


Fig. 217. Hepatită alcoolică acută (biopsia ficatului).

a – corpuscul Mallory (hialin alcoolic), circumscris de neutrofile; b – acumulări de hialin alcoolic granular în apropierea nucleului hepatocitului. Microfotoelectronogramă. X 15000.

continuarea consumului de alcool modificările din ficat progresează, lipomatoza hepatocitelor se amplifică, fibroza stromei se intensifică.

Hepatita alcoolică cronică se manifestă mai frecvent ca formă persistentă, foarte rar – activă.

În *hepatita alcoolică cronică persistentă* se constată lipomatoza hepatocitelor, scleroza şi infiltraţia abundentă histiolimfocitară a spaţiilor portale ale stromei (fig.218, p.395). Pentru *hepatita alcoolică cronică activă* sunt caracteristice distrofia proteică (hidropică, balonică) şi necroza hepatocitelor de la periferia lobulilor, structura cărora se deteriorează. Pe lângă aceasta, e pronunţată infiltraţia difuză limfohistiocitară a spaţiilor portale late şi sclerozate, totodată celulele infiltratului penetrează periferia lobulilor, înconjurând şi distrugând hepatocitele (necroze parcelare).

Hepatita alcoolică **sfârşeşte** prin ciroză. E posibilă şi dezvoltarea insuficienţei hepatice acute.

CIROZA HEPATICĂ

Ciroza hepatică este o boală cronică, caracterizată printr-o insuficienţă hepatică progresivă în legătură cu fibroza cicatriceală şi remanierea structurală a ficatului. Termenul de "ciroză hepatică" (din grec *kirrhos* – roşcat) a fost propus de P.Läennec (1819), având în vedere particularităţile modificărilor morfologice ale ficatului (ficat dur nodular de culoare roşcată).

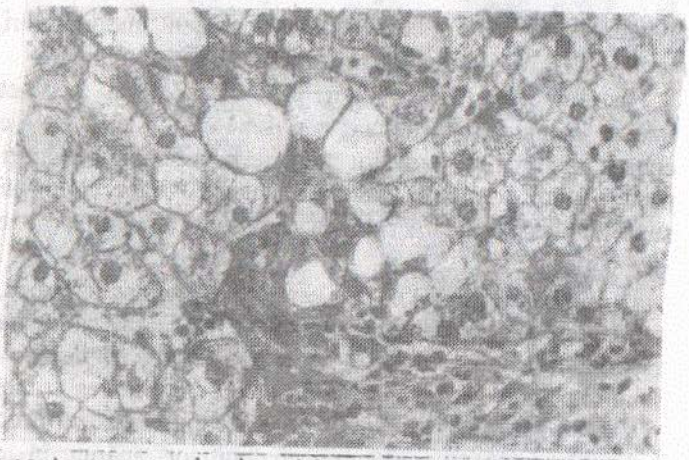


Fig. 218. Hepatită alcoolică cronică persistentă *(biopsia ficatului)*. Steatoza hepatocitelor, scleroza şi infiltraţia limfohistocitară a stromei spaţiilor portale.

Clasificarea. Clasificările contemporane ale cirozei hepatice ţin cont de criteriile etiologice, morfologice, morfogenice şi clinico-funcţionale.

Etiologia. În funcţie de cauza, care duce la dezvoltarea cirozei, deosebim ciroza: 1) infecţioasă (hepatita virală, bolile parazitare ale ficatului, infecţia căilor biliare); 2) toxică şi toxicoalergică (alcoolul, toxine industriale şi alimentare, substanţe medicamentoase, alergeni); 3) biliară (colangita, colestaza de divers gen); 4) alimentaro-metabolică (carenţa de proteine, vitamine, factori lipotropi, ciroza tezaurismozică în dereglările metabolice ereditare); 5) circulatorie (staza venoasă cronică în ficat); 6) criptogenetică.

Actualmente o importanţă clinică deosebită au *ciroza hepatică virală, alcoolică şi biliară.* Ciroza hepatică virală se dezvoltă de obicei după hepatita de tip B, iar cea alcoolică după numeroase accese de hepatită alcoolică. În dezvoltarea cirozei biliare primare prezintă importanţă atât reacţiile autoimune faţă de epiteliul ductulilor biliari intrahepatici, cât şi dereglările metabolismului acizilor biliari; nu este exclusă legătura ei cu hepatita virală (forma colestatică) şi influenţa substanţelor medicamentoase.

Printre cirozele alimentaro-metabolice un grup aparte îl constituie *cirozele de acumulare* sau *tezaurismozele,* întâlnite în *hemocromatoză* şi *distrofia hepatocerebrală* (boala Wilson – Conovalov).

Anatomia patologică. Modificările caracteristice cirozei sunt distrofia şi necroza hepatocitelor, regenerarea denaturată, scleroza difuză, remanierea structurală şi deformarea organului.

Ficatul în ciroză e dur şi nodular, dimensiunile de cele mai multe ori sunt micşorate.

Ţinând cont de particularităţile morfologice ale cirozei, deosebim formele ei macroscopice şi microscopice. Macroscopic în dependenţă de prezenţa sau absenţa nodulilor de regenerare, dimensiunile şi caracterul lor se disting următoarele forme de ciroză: septală incompletă, micronodulară, macronodulară, mixtă (micromacronodulară).

În *ciroza septală incompletă* nodulii de regenerare lipsesc, parenchimul hepatic este intersectat de septuri subţiri, o parte din care se termină orb. În *ciroza micronodulară* nodulii de regenerare au aceeaşi mărime, de obicei nu mai mult de 1 cm în diametru. Au, de regulă, o structură monolobulară; septurile sunt înguste. Pentru *ciroza macronodulară* sunt caracteristici noduli de regenerare neuniformi, cei mai mari

atingând 5 cm în diametru. Mulți noduli sunt multilobulari, cu septuri late. În *ciroza mixtă* se combină semnele celei micro- și macronodulare.

Histologic se constată o dereglare considerabilă a structurii lobulare a ficatului cu fibroză intensivă și formarea n o d u l i l o r d e r e g e n e r a r e *(pseudolobuli)*, constituiți din hepatocite în curs de proliferare, penetrați de septuri conjunctive. În pseudolobuli orientarea radiară obișnuită a trabeculelor hepatice e absentă, iar vasele sunt amplasate incorect (vena centrală lipsește, triadele portale nu se depistează permanent).

Printre f o r m e l e m i c r o s c o p i c e de ciroză, reieșind din particularitățile structurale ale nodulilor de regenerare, se disting ciroza *monolobulară*, dacă nodulii de regenerare ocupă un lobul hepatic, *multilobulară*, dacă ei sunt formați pe baza câtorva lobuli hepatici, și *monomultilobulară* la combinarea primelor două tipuri de ciroză.

Morfogeneza. Momentul cheie în geneza cirozei îl constituie *distrofia* (hidropică, balonică, grasă) și *necroza* hepatocitelor, apărute în legătură cu acțiunea diferitor factori. Necroza hepatocitelor duce la intensificarea regenerării lor (mitoze, amitoze) și apariția nodulilor de regenerare (pseudolobulilor), circumscrișI din toate părțile de țesut conjunctiv. În sinusoidele pseudolobulilor apare membrana conjunctivă *(capilarizarea sinusoidelor)*, ca rezultat legătura hepatocitului cu reticuloendoteliocitul stelat se întrerupe. Deoarece circulația sanguină în pseudolobuli e dificilă, masa principală de sânge din vena portă se îndreaptă în venele hepatice, ocolind pseudolobulii. La aceasta contribuie și apariția în septurile conjunctive, care circumscriu pseudolobulii, a legăturilor directe (șunturi) dintre ramificările venelor portă și hepatice *(șunturi porto-cave intrahepatice)*. Dereglările microcirculației în pseudolobuli duc la hipoxia țesutului lor, la dezvoltarea distrofiei și a necrozei hepatocitelor. Avansarea modificărilor distrofice și necrotice ale hepatocitelor induc *insuficiența hepatocelulară*.

Formarea nodulilor de regenerare este însoțită de *fibroză difuză*. Dezvoltarea țesutului conjunctiv e condiționată de mai mulți factori: necroza hepatocitelor, hipoxia progresivă cauzată de compresiunea vaselor hepatice de către nodulii cu creștere expansivă, scleroza venelor hepatice, capilarizarea sinusoidelor. Fibroza se dezvoltă atât intralobular, cât și în țesutul periportal. În interiorul lobulilor țesutul conjunctiv se formează ca urmare a colabării stromei pe locul focarelor de necroză *(scleroză după colaps)*, activării lipocitelor sinusoidale (celulele Ito), care suportă transformări fibroblastice, precum și a penetrării în lobuli a septurilor conjunctive din spațiile portale și periportale *(scleroza septală)*. În țesutul periportal fibroza e condiționată de activitatea fibroblaștilor. Scleroza pronunțată a spațiilor periportale și a venelor hepatice condiționează dezvoltarea hipertensiunii portale, drept urmare a căreia vena portă se descongestionează nu numai prin *anastomozele porto-cave intrahepatice*, dar și prin cele *extrahepatice*. Cu decompensarea hipertensiunii portale este legată dezvoltarea ascitei, varicelor esofagiene, gastrice, plexului hemoroidal și apariția hemoragiile din ele.

Prin urmare, la r e m a n i e r e a s t r u c t u r a l ă ș i d e f o r m a r e a f i c a t u l u i duc regenerarea și scleroza lui, totodată în procesul de restructurare sunt implicate toate elementele țesutului hepatic – lobulii, vasele, stroma. Remanierea structurală a ficatului încheie cercul vicios în ciroză: blocul dintre sânge și hepatocite

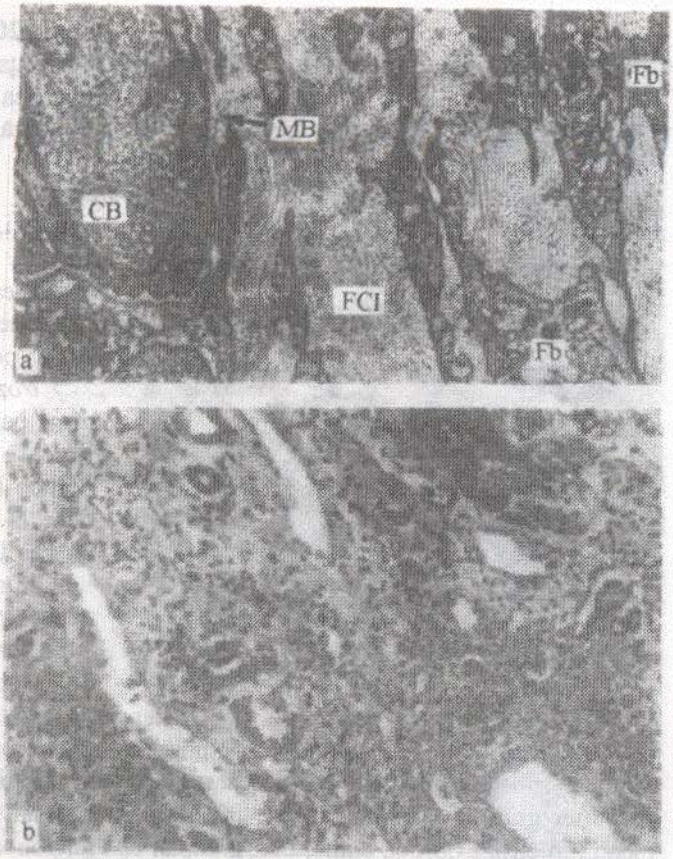


Fig. 219. Ciroză hepatică postnecrotică.

a – proliferarea fibroblaştilor (Fb) şi a fibrelor colagene (FCl) printre hepatocite; CB – capilar biliar; MB – membrana bazală a capilarului. Microfotoelectronogramă. X 14250 (după Steiner); b – câteva triade în câmpul de ţesut conjunctiv (imagine microscopică).

devine cauza necrozei elementelor parenchimatoase, iar necroza hepatocitelor stimulează reacţia mezenchimo-celulară şi regenerarea denaturată a parenchimului, ce întăreşte blocul existent.

Se disting trei t i p u r i m o r f o g e n e t i c e de ciroză: postnecrotică, portală şi mixtă.

Ciroza postnecrotică se dezvoltă ca urmare a necrozelor masive ale parenchimului hepatic. În zonele de necroză are loc colapsul stromei reticulare şi proliferarea ţesutului conjunctiv (ciroză după colaps), care formează spaţii fibroase late (fig.219). Colapsul stromei induce apropierea triadelor portale şi a venelor centrale, într-un câmp de vedere se depistează mai mult de trei triade, ceea ce se consideră un semn morfologic patognomonic al cirozei postnecrotice (fig.219). Pseudolobulii sunt constituiţi în fond din ţesut hepatic neoformat, ei conţin numeroase celule hepatice polinucleate. Sunt caracteristice distrofia şi necroza hepatocitelor, lipidele în celulele hepatice lipsesc. Adesea se întâlneşte proliferarea colangiolelor, tabloul colestazei. Ficatul în ciroza postnecrotică e dur, micşorat în dimensiuni, cu noduli mari, separaţi prin şanţuri late şi adânci *(ciroză macronodulară sau mixtă)* (fig.220, p.398).

Ciroza postnecrotică se dezvoltă rapid (uneori în decurs de câteva luni) şi e condiţionată de diferite cauze, care duc la necroza ţesutului hepatic, dar mai frecvent

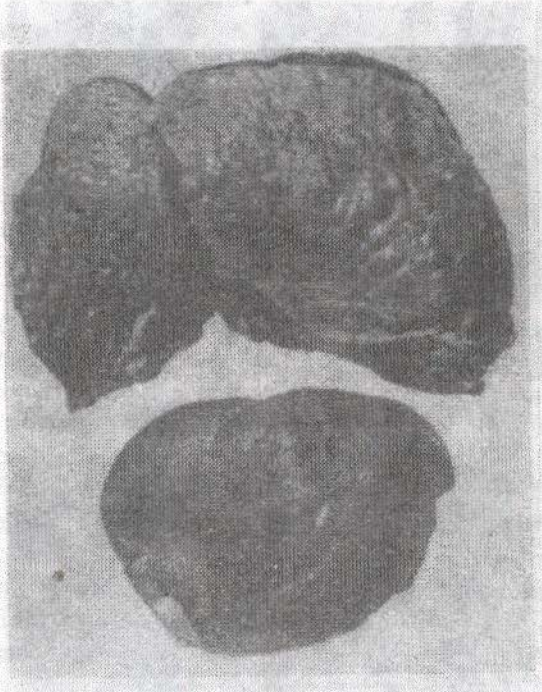


Fig. 220. Ciroză postnecrotică. Suprafaţa ficatului e macronodulară. În partea de jos splina mărită în caz de ciroză.

acestea sunt distrofia toxică a ficatului, hepatita virală cu necroze masive, rareori – hepatita alcoolică. Pentru ea e caracteristică insuficienţa hepatocelulară precoce şi hipertensiunea portală tardivă.

Ciroza portală se formează în urma penetrării în lobuli a septurilor fibroase din spaţiile portale şi periportale lărgite şi sclerozate, ceea ce duce la conexiunea venelor centrale cu vasele portale şi apariţia pseudolobulilor mici (monolobulari). Spre deosebire de cea postnecrotică, ciroza portală se caracterizează printr-un tablou microscopic omogen – o reţea conjunctivă microareolară şi dimensiuni mici ale pseudolobulilor (fig.221, p.399). Ciroza portală de obicei este finalul hepatitei cronice de geneză alcoolică sau virală şi a hepatozei grase, de aceea semnele morfologice ale inflamaţiei cronice şi distrofiei grase a hepatocitelor se întâlnesc în această ciroză deosebit de frecvent. Ficatul în ciroză portală e mic, dur, granular sau micronodular *(ciroza micronodulară)* (fig. 222, p.400).

Ciroza portală se dezvoltă lent (timp de mai mulţi ani), mai cu seamă în alcoolismul cronic *(ciroza alcoolică)* şi în tulburările alimentaro-metabolice, adică în dezechilibrul alimentar *(ciroza "alimentară")*. Pentru ea sunt caracteristice manifestările relativ precoce ale hipertensiunii portale şi insuficienţa hepato-celulară relativ tardivă.

O ciroză portală veritabilă este *ciroza biliară primară*, la baza căreia se află colangita şi colangiolita distructivă (necrotică) apurulentă. Epiteliul ductulilor biliari mici e necrozat, peretele lor şi ţesutul conjunctiv circumiacent e infiltrat cu limfocite, celule plasmatice şi macrofagi. Adesea se observă formarea granuloamelor constituite din limfocite, celule epitelioide şi gigante. Astfel de granuloame apar nu numai la nivelul distrucţiei ducturilor biliari, dar şi în ganglionii limfatici ai hilului hepatic, în splină. Ca răspuns la distrucţie are loc proliferarea şi cicatrizarea ductulilor biliari, infiltrarea şi scleroza spaţiilor periportale, necroza hepatocitelor la periferia lobulilor, formarea septurilor şi a pseudolobulilor, adică apar modificările caracteristice cirozei portale. Ficatul în ciroza biliară primară e mărit, dur, pe secţiune cenuşiu-verzui, suprafaţa lui e netedă sau microgranulară.

În afară de cea primară, se mai deosebeşte şi *ciroza biliară secundară*, condiţionată de obstrucţia căilor biliare extrahepatice (calcul, tumoare), ceea ce duce la colestază *(ciroză colestatică)*, sau de infecţia căilor biliare şi dezvoltarea colangitei şi colangiolitei (ciroza colangiolitică) bacteriene, de obicei purulente. Însă această

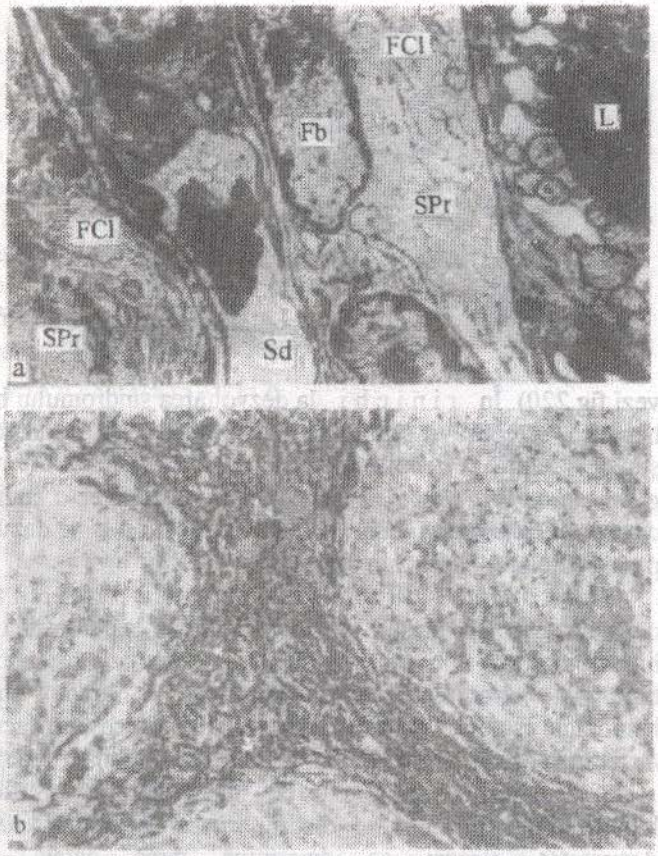


Fig. 221. Ciroză hepatică portală.

a – fibroblaşti (Fb) şi fascicule de fibre colagene (FCl) în spaţiul perisinusoidal (SPr), sinusoidul (Sd) este comprimat. În citoplasma hepatocitului se conţin picături de lipide (L). Microfotoelectronogramă. X 6000 (după David); b – pseudolobulii sunt separaţi prin straturi intermediare înguste de ţesut conjunctiv, infiltrat cu limfocite şi macrofagi (imagine microscopică).

divizare în mare măsură e convenţională, deoarece la colestază, de regulă, aderă colangita, iar colangita şi colangiolita duc la colestază. Pentru ciroza biliară secundară sunt caracteristice dilatarea şi ruptura canaliculilor capilari biliari, "lacuri de bilă", semne de colangită şi colangiolită, dezvoltarea ţesutului conjunctiv în spaţiile periportale şi în interiorul lobulilor cu intersectarea acestora din urmă şi formarea pseudolobulilor *(ciroză de tip portal)*. Ficatul în acest caz e mărit, dur, de culoare verde, pe secţiune cu ductuli biliari dilataţi şi supraumpluţi cu bilă.

Ciroza mixtă posedă semne de ciroză postnecrotică şi portală. Formarea cirozei mixte e legată în unele cazuri de aderarea necrozelor masive ale ficatului (mai frecvent de geneză discirculatorie) la modificările proprii cirozei portale, în altele – cu suprapunerea reacţiei mezenchimo-celulare pe modificările necrofocale, caracteristice pentru ciroza postnecrotică, ceea ce duce la formarea septurilor şi "fragmentarea" lobulilor.

Pentru ciroza hepatică sunt foarte caracteristice m o d i f i c ă r i l e e x t r a h e p a t i c e: *icterul* şi *sindromul hemoragic* ca manifestare a insuficienţei hepatocelulare, colestazei şi colemiei, *scleroza* (uneori ateroscleroza) *venei porte* ca urmare a hipertensiunii portale, *dilatarea şi efilarea anastamozelor porto-cave* (venele esofagului, stomacului, hemoroidale, peretelui anterior al abdomenului), *ascita*. S p l i n a în urma hiperplaziei reticuloendoteliului şi a sclerozei e mărită, densă (*splenomegalie*,

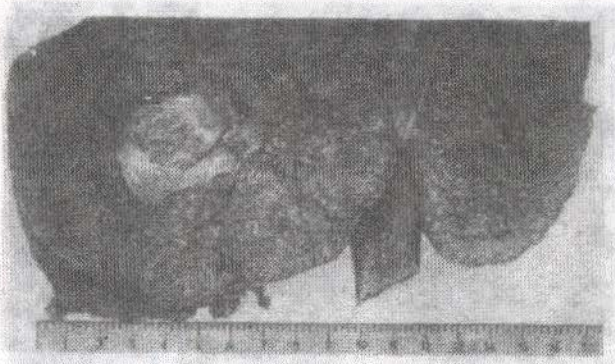


Fig. 222. Ciroza portală a ficatului. Suprafața ficatului este micrograniulară (ciroză micronodulară).

vezi fig.220). În rinichi, la dezvoltarea sindromului hepatorenal pe fond de ciroză hepatică, se constată semne de insuficiență acută (necroza epiteliului tubular). Într-un șir de cazuri se depistează așa-numita *glomeruloscleroză hepatică* (mai precis *glomerulonefrita imunocomplexă*), care poate avea o anumită importanță în patogenia cirozei, și *metastaze calcaroase*. În encefal se dezvoltă modificări distrofice din partea celulelor parenchimatoase.

Caracteristica clinico-funcțională a cirozei hepatice ia în considerație: 1) gradul de insuficiență hepatocelulară (colemia și colalemia, hipoalbumin- și hipoprotrombinemia, prezența substanței vasoparalitice, hipoonchia, hipotonia, hemoragiile, coma hepatică); 2) gradul hipertensiunii portale (ascita, hemoragii esofago-gastrice); 3) activitatea procesului (activ, de activitate moderată și neactiv); 4) caracterul evoluției (progresivă, stabilă, regresivă).

În dependență de gradul de manifestare a insuficienței hepatocelulare și a hipertensiunii portale, se disting *ciroză hepatică compensată și decompensată*. Activitatea cirozei se determină după datele examenului histologic și histofermentochimic al țesutului hepatic (bioptatul hepatic), după semnele clinice, indicii investigațiilor biochimice. Activizarea cirozei hepatice duce de obicei la decompensarea ei.

Complicații ale cirozei hepatice sunt coma hepatică, hemoragiile din varicele esofagiene sau gastrice, trecerea acesteia în peritonită (ascită-peritonită), tromboza venei porte, dezvoltarea cancerului. Multe din aceste complicații devin cauza decesului bolnavilor.

CANCERUL HEPATIC

Cancerul hepatic este o tumoare relativ rară, dezvoltată de obicei pe fondul cirozei hepatice, considerată o stare precanceroasă; dintre modificările precanceroase ale ficatului cea mai mare importanță o are displazia hepatocitelor. În Asia și Africa – zone geografice ale globului pământesc cu o incidență înaltă de cancer hepatic – cancerul se dezvoltă adesea în ficatul intact; zone geografice cu o incidență redusă de cancer hepatic sunt considerate Europa și America de Nord, unde cancerul se dezvoltă de obicei în ficatul cirotic.

Clasificarea morfologică a cancerului hepatic ține cont de forma macroscopică, caracterul și particularitățile de creștere, histogeneza și tipurile histologice ale tumorii.

Anatomia patologică. Printre formele macroscopice de cancer hepatic se disting: *cancerul nodular* – tumoarea este reprezentată de unul sau mai mulți noduli; *cancerul masiv* – tumoarea ocupă o porțiune masivă din ficat și *cancerul difuz* – tot ficatul este ocupat de numeroși noduli tumorali confluenți. Formele particulare de cancer sunt *cancerul "mic"* și *peduncular.*

Ficatul în cancer e mărit considerabil (uneori de 10 și mai multe ori), masa lui poate constitui câteva kilograme. În cancerul nodular el este tuberos, de o consecință moderată, în cancerul difuz – deseori e de o consistență pietroasă.

Caracterul de creștere al tumorii poate fi expansiv, infiltrativ și mixt (expansiv-infiltrativ). La particularitățile de creștere ale cancerului hepatic se referă creșterea pe parcursul sinusoidelor și creșterea prin substituție.

În funcție de particularitățile histogenezei cancerul hepatic se divide în: 1) hepatocelular; 2) din epiteliul ductulilor hepatici (colangiocelular); 3) mixt (hepatocolangiocelular); 4) hepatoblastom.

Printre tipurile histologice de cancer hepatic se disting formele *trabeculară, tubulară, acinoasă, solidă, cu celule clare.* Fiecare din tipurile histologice poate avea un grad diferit de diferențiere.

Metastazează cancerul hepatic atât pe cale limfogenă (ganglionii limfatici paraportali, peritoneul), cât și hematogenă (plămâni, oase). Metastazele, ca și nodulul principal al cancerului hepatocelular, uneori sunt de culoare verde, ceea ce se datorează păstrării facultății celulelor tumorale de a secreta bila.

Complicațiile și cauza exitusului adesea sunt *hepatargia, hemoragia* în cavitatea abdominală din nodulii tumorali în curs de necrozare, *caşexia.*

AFECȚIUNILE COLECISTULUI

În vezicula biliară se observă inflamație, formarea calculilor, tumori.

Colecistita, sau inflamația veziculei biliare, este provocată de diferite cauze și poate fi acută și cronică.

În *colecistita acută* se dezvoltă inflamația catarală, fibrinoasă sau purulentă (flegmonoasă). Colecistita acută se complică prin *perforarea peretelui veziculei* și *peritonită biliară,* în caz de obstrucție a canalului cistic și de acumulare a puroiului în lumen – prin *empiemul veziculei, colangită* și *colangiolită purulentă, pericolecistită și formarea aderențelor.*

Colecistita cronică prezintă o consecință a celei acute, au loc atrofia mucoasei, infiltrația limfohistiocitară, scleroza, deseori petrificarea peretelui veziculei.

Calculii veziculei biliare sunt cauza *colelitiazei, colecistitei calculoase* (fig. 223, p.402). E posibilă perforarea de către calcul a peretelui veziculei cu dezvoltarea peritonitei biliare. La deplasarea calculului din vezicula biliară în canalul hepatic sau în canalul coledoc și obturarea lumenului se dezvoltă *icterul subhepatic.* Într-un șir de cazuri calculul veziculei biliare nu provoacă nici inflamație, nici accese de colică biliară și se depistează incidental la necropsie.

Cancerul veziculei biliare deseori se dezvoltă pe fondul procesului calculos. Se localizează la nivelul coletului sau fundului veziculei biliare și are de obicei structura *adenocarcinomului.*

AFECŢIUNILE PANCREASULUI

În pancreas cel mai des iau naştere procese inflamatorii şi tumorale.

Pancreatita, inflamaţia pancreasului, are evoluţie acută şi cronică.

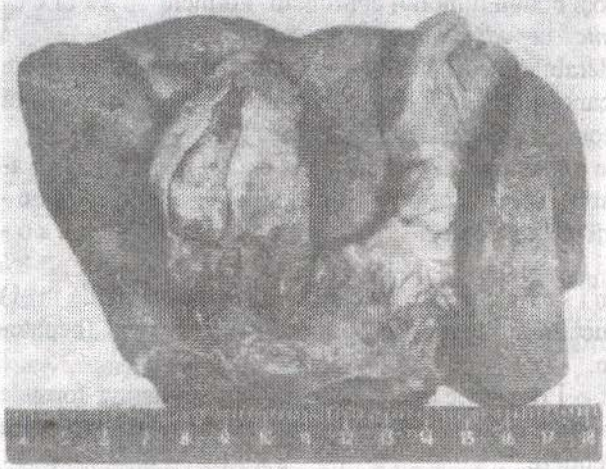


Fig. 223. Colecistită calculoasă.

Pancreatita acută se dezvoltă la dereglarea eliminării sucului pancreatic (dischinezia ductulilor), pătrunderea bilei în canalul Wirsung (reflux biliopancreatic), intoxicarea cu alcool, tulburări de nutriţie (alimentaţie excesivă) ş.a. Modificările glandei se reduc la edem, apariţia sectoarelor de necroză albe-gălbui (citosteatonecroză), hemoragii, focare de supuraţie, pseudochisturi, sechestre. În caz de predominare a modificărilor hemoragice, care devin difuze, pancreatita e numită *hemoragică,* a inflamaţiei purulente – *acută purulentă,* a modificărilor necrotice – *pancreonecroză.*

Pancreatita cronică poate fi o consecinţă a recidivelor pancreatitei acute. Cauzele ei sunt de asemenea infecţiile şi intoxicaţiile, tulburările metabolice, alimentaţia carenţată, bolile ficatului, veziculei biliare, stomacului, duodenului. În pancreatita cronică prevalează nu procesele distructivo-inflamatoare, dar cele sclerotice şi atrofice în asociere cu regenerarea celulelor acinoase şi formarea adenoamelor regenerative. *Modificările sclerotice* duc la dereglarea permeabilităţii ductulare, formarea chisturilor. Deformarea cicatriceală a glandei se combină cu *calcificarea ţesutului ei.* Glanda se micşorează, căpătând o consistenţă cartilaginoasă. În pancreatita cronică sunt posibile manifestări ale diabetului zaharat.

Moartea bolnavilor de pancreatită acută survine prin şoc, peritonită.

Cancerul pancreasului se poate dezvolta în orice sector (cap, corp, coadă), însă mai frecvent se depistează în cap, unde are forma de nodul dens cenuşiu-albicios. Nodulul compresionează, iar apoi invadează canalul Wirsung şi canalul coledoc, ceea ce provoacă dereglarea funcţiei atât a pancreasului (pancreatită), cât şi a ficatului (colangită, icter). Tumorile corpului şi ale cozii pancreasului adesea ating dimensiuni considerabile, deoarece timp îndelungat nu provoacă dereglări grave ale funcţiei glandei şi ale ficatului.

Cancerul pancreatic se dezvoltă din epiteliul ductulilor *(adenocarcinom)* sau din epiteliul acinilor parenchimului *(carcinom acinos sau alveolar).* Primele metastaze se depistează în ganglionii limfatici, situaţi nemijlocit lângă capul pancreasului; metastazele hematogene apar în ficat şi alte organe.

M o a r t e a survine din cauza caşexiei, metastazelor cancerului sau a pneumoniei asociate.

AFECŢIUNILE RENALE

Afecţiunile renale, însoţite de proteinurie, edeme şi hipertrofia cordului, au fost întrunite la începutul secolului al XIX de R.Bright într-un grup de maladii, care astăzi îi poartă numele. Boala Bright până nu demult se împărţea în trei grupe de bază: nefrite, nefroze, nefroscleroze, în concordanţă cu trei categorii de procese patologice (inflamaţia, distrofia, scleroza) cu predominarea unei localizări determinate (glomeruli, tubi, interstiţiu). Această clasificare, propusă de clinicianul Folhard şi morfopatologul Fahr nu mai satisface cerinţele nefrologiei contemporane. Cu ajutorul metodelor de investigaţie clinică, imunologică, biochimică şi morfologică, îndeosebi prin studierea bioptatelor renale, s-au obţinut date noi despre esenţa, patogenia şi morfologia multor boli renale. S-a demonstrat, că glomerulonefrita, la baza căreia se află modificările glomerulilor de geneză inflamatorie, nu este o singură boală, ci un grup de boli. S-a stabilit, de asemenea, că nefroza, semnele morfologice principale ale căreia sunt considerate modificările distrofice şi necrobiotice ale epiteliului tubilor renali, se dezvoltă în majoritatea cazurilor în legătură cu leziunea primară a filtrului glomerulilor, adică a glomerulilor. Un loc important printre afecţiunile renale îi revine inflamaţiei interstiţiale a rinichilor (nefrita interstiţială).

În baza principiului structural-funcţional se pot deosebi două grupe principale de boli renale sau nefropatii – glomerulopatii şi tubulopatii, care pot fi atât dobândite, cât şi ereditare.

Glomerulopatiile sau bolile renale cu leziunea primară şi preponderentă a aparatului glomerular, sunt condiţionate tulburările filtraţiei glomerulare. Din g l o m e r u l o p a t i i l e d o b â n d i t e fac parte glomerulonefrita, sindromul nefrotic idiopatic, amiloidoza renală, glomeruloscleroza diabetică şi hepatică, iar din cele ereditare – nefrita ereditară cu surditate (sindromul Alport), sindromul nefrotic ereditar şi formele de amiloidoză familială nefropatică.

Pentru *tubulopatii* sau boli renale cu leziune primară principală a tubilor, sunt caracteristice, în primul rând, tulburările funcţiei de concentraţie, reabsorbţie şi secreţie a tubilor. T u b u l o p a t i i d o b â n d i t e sunt necronefroza, care stă la baza insuficienţei renale acute, "rinichiul mielomatos" şi "rinichiul gutos", iar e r e d i t a r e – diverse forme de enzimopatii tubulare.

Un mare grup de afecţiuni renale îl constituie *nefrita interstiţială, pielonefrita, litiaza renală şi nefroscleroza,* care adesea finalizează evoluţia multor boli renale şi stă la baza insuficienţei renale cronice. Un grup special îl constituie viciile de dezvoltare ale rinichilor, în primul rând *polichistoza,* precum şi *tumorile rinichilor.*

GLOMERULOPATIILE

GLOMERULONEFRITA

Glomerulonefrita este o boală infecto-alergică sau de geneză neelucidată, condiţionată de inflamaţia apurulentă bilaterală difuză sau focală a aparatului glomerular al rinichilor *(glomerulită)* cu simptome renale şi extrarenale caracteristice. Simptome renale sunt oliguria, proteinuria, hematuria, cilindruria, extrarenale –

hipertensiunea arterială, hipertrofia inimii stângi, disproteinemia, edemele, hiperazotemia şi uremia. Combinarea acestor simptome în glomerulonefrită se poate manifesta diferit, din care cauză în clinică se disting formele *hematurică, nefrotică (sindromul nefrotic), hipertonică şi mixtă* de glomerulonefrită.

Clasificarea glomerulonefritei ţine cont de: 1) apartenenţa nozologică (primară – ca boală de sine stătătoare şi secundară, ca manifestare a altei boli); 2) etiologie (etiologie stabilită – de obicei acestea sunt bacterii, virusuri, protozoare sau etiologie nestabilită); 3) patogenie (imunologic condiţionată şi imunologic necondiţionată); 4) evoluţie (acută, subacută, cronică); 5) morfologie (topografia, caracterul şi gradul de răspândire a procesului inflamator).

Etiologia glomerulonefritei primare. În unele cazuri dezvoltarea glomerulonefritei este legată de infecţie, mai frecvent bacteriană *(glomerulonefrită bacteriană)*, în altele o atare legătură lipseşte *(glomerulonefrită abacteriană)*.

Printre agenţii patogeni eventuali ai glomerulonefritei rolul principal revine streptococului β-hemolitic (tipurile lui nefritogene). O importanţă mai mică o au stafilococul, pneumococul, virusurile, plasmodiul malariei. În majoritatea cazurilor glomerulonefrita bacteriană se dezvoltă după o boală infecţioasă, fiind o manifestare a reacţiei alergice a organismului la agentul patogen al infecţiei. Mai frecvent acestea sunt angina, scarlatina, infecţia respiratorie acută, mai rar – pneumonia, erizipelul, difteria, infecţia meningococică, endocardita septică lentă, malaria şi sifilisul.

Glomerulonefrita poate fi provocată şi de unii agenţi neinfecţioşi, mai cu seamă alcoolul *(glomerulonefrită alcoolică)*.

Glomerulonefrita poate fi de natură ereditară. Pentru *glomerulonefrita ereditară* sau *sindromul Alport*, sunt caracteristice: 1) moştenirea de tip dominant; 2) apariţia mai frecventă şi evoluţia gravă a bolii la băieţi; 3) evoluţia cronică latentă a nefritei de tip hematuric; 4) caracterul predominant productiv al modificărilor glomerulare (glomerulonefrita productivă intra-, extracapilară cu trecere în glomeruloscleroză şi insuficienţă renală cronică; 5) combinarea nefritei cu surditatea.

Patogenia. În patogenia glomerulonefritei prezintă importanţă sensibilizarea organismului prin antigeni bacterieni şi abacterieni cu localizarea manifestărilor de hipersensibilitate în glomerulii vasculari ai rinichilor. Nu trebuie trecut cu vederea rolul răcelii în dezvoltarea nefritei difuze, deoarece adesea nefrita se dezvoltă după o răceală repetată sau de o singură dată (criotraumatism). Rolul răcelii în dezvoltarea glomerulonefritei este confirmat de caracterul sezonier al maladiei cu creşterea incidenţei cazurilor acute în lunile de iarnă şi primăvară.

Dacă dezvoltarea glomerulonefritei e legată de stimularea antigenică, formarea anticorpilor şi a complexelor imune, care lezează rinichiul, ea este numită *glomerulonefrită imunologic condiţionată*.

Mecanismul imunopatologic de dezvoltare a modificărilor renale caracteristice glomerulonefritei e legat în majoritatea covârşitoare a cazurilor de acţiunea *complexelor imune* (glomerulonefrită imunocomplexă), mai rar – de acţiunea anticorpilor (glomerulonefrită cu anticorpi). Complexele imune pot conţine antigeni heterologici (bacterieni) *(complexe imune heterologice)*. Cu astfel de complexe e legată dezvoltarea în glomerulii renali a inflamaţiei imune ca reflectare a reacţiei de hipersensibilitate de tip imediat, fenomen caracteristic pentru glomerulonefrita acută şi subacută. Complexele imune pot avea în componenţa lor antigenul organelor şi ţesuturilor proprii *(complexe imune autologe)*. În astfel de cazuri în glomerulii renali

apar manifestări morfologice ale hipersensibilității de tip imediat şi întârziat. Expresie a reacţiei de hipersensibilitate de tip întârziat sunt formele mezangiale de glomerulonefrită.

Mecanismul cu anticorpi duce la dezvoltarea autoimunizării, deoarece e legat de autoanticorpii antirenali. Glomerulonefrita în astfel de cazuri are de cele mai multe ori morfologia celei extracapilare proliferative, mai rar a celei mezangioproliferative. Un exemplu clasic al mecanismului cu anticorpi este glomerulonefrita în *sindromul pneumorenal Goodpasture*, când se dezvoltă simultan glomerulonefrita şi pneumonia cu un component interstiţial pronunţat şi hemoragii, ceea ce se datorează comunităţii anticorpilor antirenali şi antipulmonari.

Reacţiile imune, dezvoltate pe membrana bazală a capilarelor glomerulare şi care alcătuiesc baza patologică a glomerulonefritei, sunt dependente de influenţe nervoase şi umorale.

Anatomia patologică. După topografia procesului se disting formele intra- şi extracapilare, după caracterul inflamaţiei – exsudative, proliferative (productive) şi mixte.

Glomerulonefrita intracapilară, caracterizată prin dezvoltarea procesului patologic în glomerulul vascular, poate fi exsudativă, proliferativă sau mixtă. Despre *glomerulonefrita intracapilară exsudativă* se vorbeşte în cazul, când mezangiul şi ansele vasculare ale glomerulilor sunt infiltrate cu neutrofile, iar despre cea *intracapilară proliferativă* (productivă) – când se observă proliferarea celulelor endoteliale şi în special a celor mezangiale, glomerulii în acest caz se măresc în dimensiuni, devin "palmaţi".

Glomerulonefrita extracapilară, în cadrul căreia inflamaţia se dezvoltă nu în vase, ci în lumenul capsulei glomerulare, de asemenea poate fi exsudativă sau proliferativă. *Glomerulonefrita extracapilară exsudativă* poate fi seroasă, fibrinoasă sau hemoragică; pentru *glomerulonefrita extracapilară proliferativă* e caracteristică proliferarea celulelor capsulei glomerulare (nefroteliului şi a podocitelor) cu formarea unor semilune caracteristice.

După gradul de răspândire a procesului inflamator în glomeruli se distinge glomerulonefrita *difuză* şi *focală*.

Modificările morfologice ale rinichilor în glomerulonefrită se referă nu numai la aparatul glomerular, deşi glomerulita este momentul principal în evaluarea procesului, dar şi la alte elemente structurale – tubi, stromă, vase. În legătură cu aceasta se distinge glomerulonefrita cu component *tubular*, *tubulointerstiţial* sau *tubulovasculo-interstiţial*.

După caracterul evoluţici se disting glomerulonefrită acută, subacută şi cronică. Anatomia patologică a fiecărei din ele are particularităţile sale.

Glomerulonefrita acută, provocată de obicei de streptococ (glomerulonefrită poststreptococică, bacteriană) şi patogenic legată de complexele imune circulante (glomerulonefrită imunocomplexă), poate evolua 10-12 luni. În primele zile de boală e pronunţată hiperemia glomerulilor la care destul de repede aderă infiltrarea mezangiului şi a anselor vasculare cu neutrofile. Ea reflectă reacţia leucocitelor la complexele imune heterologe, care conţin complement (fig.224. p.406). În proces sunt antrenaţi toţi glomerulii renali. În curând apare proliferarea celulelor endoteliale şi

îndeosebi a celor mezangiale, iar reacţia exsudativă descreşte. Predominarea în glomeruli a leucocitelor indică faza exsudativă, combinarea proliferării celu-

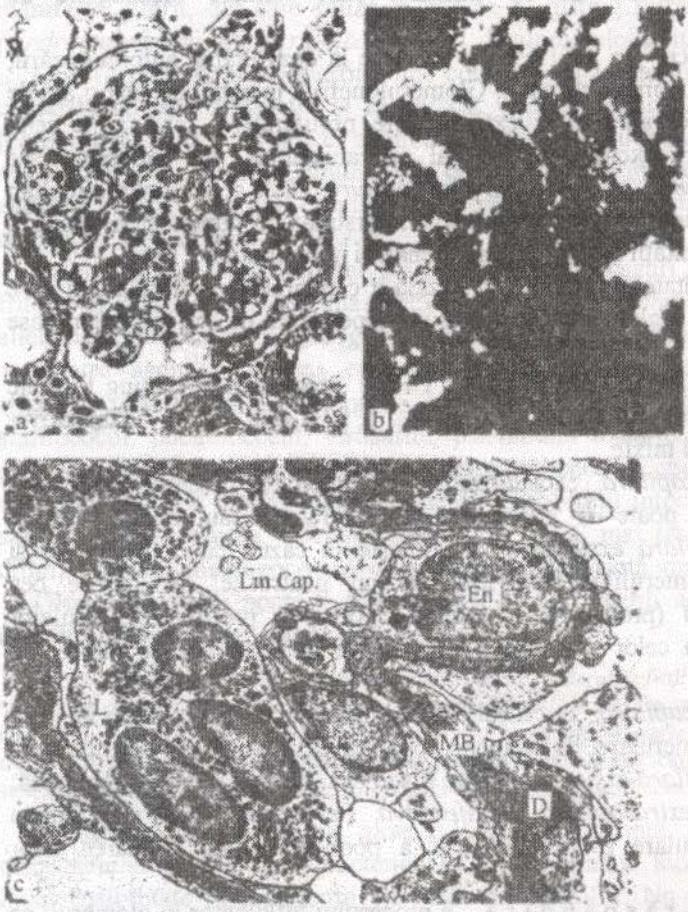


Fig. 224. Glomerulonefrita acută.

a – proliferarea celulelor endoteliului, în deosebi a mezangiului, infiltrarea mezangiului cu leucocite (tablou histologic); b – IgG a complexelor imune pe membranele bazale ale glomerulului se depistează sub formă de incluziuni granulare; metoda imunohistochimică; c – în lumenul capilarui (Lm.Cap.) – leucocite neutrofile (L) şi celule endoteliale proliferative (En); pe suprafaţa epitelială a membranei bazale (MB) se văd depuneri de complexe imune sub formă de depozite (D). Microfotoelectronogramă. X 85000.

lelor glomerulare cu infiltraţia leucocitară – faza exsudativ-proliferativă, iar predominarea proliferării endoteliocitelor şi a mezangiocitelor – faza proliferativă a glomerulonefritei acute.

Uneori în cazuri grave glomerulonefrita acută prezintă modificări morfologice, caracteristice *glomerulonefritei necrotice:* necroza fibrinoidă a capilarelor glomerulului şi a arteriolei aferente de rând cu tromboza capilarelor şi infiltraţia cu leucocite neutrofile.

Rinichii în glomerulonefrita acută sunt uşor măriţi, tumefiaţi. Piramidele sunt roşii-întunecate, cortexul de culoare cenuşie-cafenie cu pete mici pe suprafaţă şi pe secţiune sau cu puncte cenuşii translucide *(rinichi pestriţ).* Într-un şir de cazuri (moarte în primele zile de boală) rinichii la necropsie par absolut intacţi şi doar examenul histologic relevă glomerulonefrita difuză.

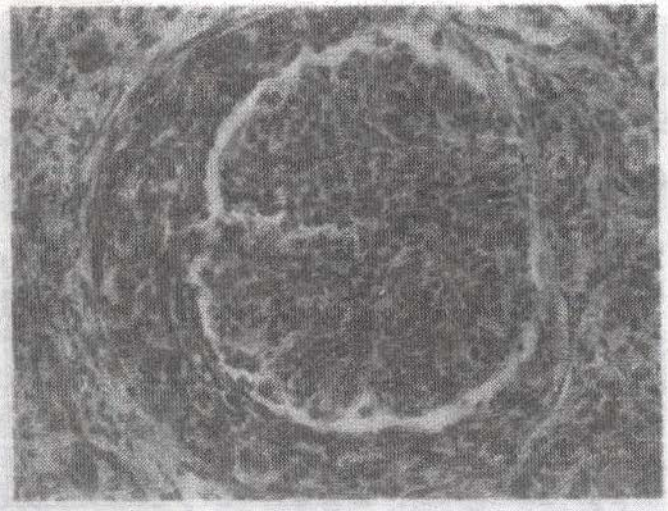


Fig. 225. Glomerulonefrită productivă extracapilară. "Semilună" din celule proliferante ale nefroteliului şi podocitelor.

Modificările rinichilor, caracteristice glomerulonefritei acute, de cele mai multe ori sunt reversibile. Însă într-o serie de cazuri ele persistă mai mult de un an *(glomerulonefrită acută trenantă)* şi pot evolua în forma cronică.

Glomerulonefrita subacută este condiţionată de lezarea glomerulilor renali de complexe imune circulante şi de anticorpi. Evoluează ea rapid *(glomerulonefrită cu evoluţie rapidă)*, în scurt timp se instalează insuficienţa renală *(glomerulonefrită malignă)*. Sunt caracteristice modificările extracapilare productive ale glomerulilor – *glomerulonefrită extracapilară productivă*. Ca urmare a proliferării epiteliului capsulei (nefroteliului), podocitelor şi a macrofagilor apar formaţiuni semilunare ("semilune"), care compresionează glomerulul (fig.225). Ansele capilare se supun necrozei, în lumenul lor se formează trombi fibrinoşi. Mase de fibrină se depistează şi în lumenul capsulei, unde acestea nimeresc prin microperforaţiile membranelor capilare. Acumulările de fibrină în lumenul capsulei glomerulilor contribuie la transformarea "semilunelor" epiteliale în aderenţe fibroase sau arii hialine. La modificările glomerulilor se asociază distrofia pronunţată a nefrocitelor, edem şi infiltrarea stromei renale. De timpuriu se dezvoltă scleroza şi hialinoza glomerulilor, atrofia tubilor şi fibroza stromei renale.

Rinichii în glomerulonefrita subacută sunt măriţi, flasci, stratul cortical e lat, tumefiat, cenuşiu-gălbui, opac, cu puncte mici roşii şi e bine delimitat de la substanţa medulară renală roşie-întunecată *(rinichi mare pestriţ* – fig.226, vezi planşa color), ori e roşu şi fuzionează cu piramidele hiperemiate ("rinichi mare roşu").

Glomerulonefrita cronică este o boală de sine stătătoare, care evoluează latent sau cu recidive, durează ani de-a rândul şi finalizează cu insuficienţă renală cronică. Cauza dezvoltării glomerulonefritei cronice nu este cunoscută, însă mecanismul dezvoltării ei e studiat suficient: în 80-90% de cazuri ea e legată de complexele imune circulante. Glomerulonefrita cronică e prezentată de două tipuri morfologice – mezangială şi fibroplastică (sclerozantă).

Glomerulonefrita mezangială se dezvoltă ca rezultat al proliferării mezangiocitelor

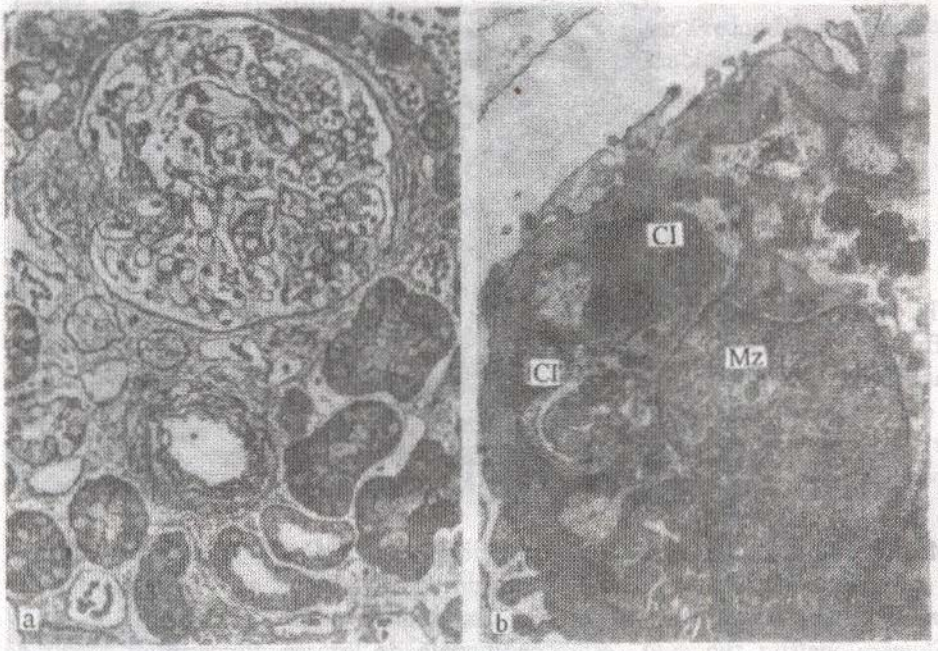


Fig. 227. Glomerulonefrită mezangioproliferativă.

a – proliferarea celulelor mezangiale, dilatarea mezangiului, secţiune ultrafină (tablou histologic); b – hipertrofia mezangiocitelor (Mz), depuneri de complexe imune (Cl) în mezangiu. Microfotoelectronogramă. X 12000.

ca răspuns la depunerea complexelor imune sub endoteliu şi în mezangiu. Se observă dilatarea mezangiului pediculului vascular al glomerulilor şi acumularea matricei în el. La proliferarea mezangiocitelor prelungirile lor se îndreaptă spre periferia anselor capilare (i n t e r p o z i ţ i a m e z a n g i u l u i), ceea ce duce la "desprinderea" endoteliului de la membrană: la microscopul optic se determină ca o îngroşare, biconturare sau clivaj al membranei bazale a capilarelor. În dependenţă de gradul de manifestare şi caracterul modificărilor mezangiului şi pereţilor capilarelor glomerulare se disting variantele mezangioproliferativă şi mezangiocapilară de glomerulonefrită mezangială.

În *glomerulonefrita mezangioproliferativă,* evoluţia clinică a căreia e benignă, se observă proliferarea mezangiocitelor şi dilatarea mezangiului fără modificări esenţiale ale pereţilor capilarelor glomerulare (fig.227). Pentru *glomerulonefrita mezangiocapilară,* caracterizată prin dezvoltarea destul de rapidă a insuficienţei renale cronice, este caracteristică nu numai proliferarea pronunţată a mezangiocitelor, dar şi leziunea difuză (îngroşarea şi clivajul) a membranelor capilarelor glomerulare în legătură cu interpoziţia mezangiului (fig.228, p.409). Uneori, în legătură cu proliferarea mezangiocitelor şi hiperplazia matricei mezangiale din centrul lobulilor, ansele capilare se deplasează la periferie şi se compresionează, ceea ce determină hialinoza precoce a lobulilor glomerulari. O astfel de *glomerulonefrită* este numită *lobulară* ca o variantă a celei mezangiocapilare.

Pentru glomerulonefrita mezangială sunt caracteristice nu numai modificările glo-

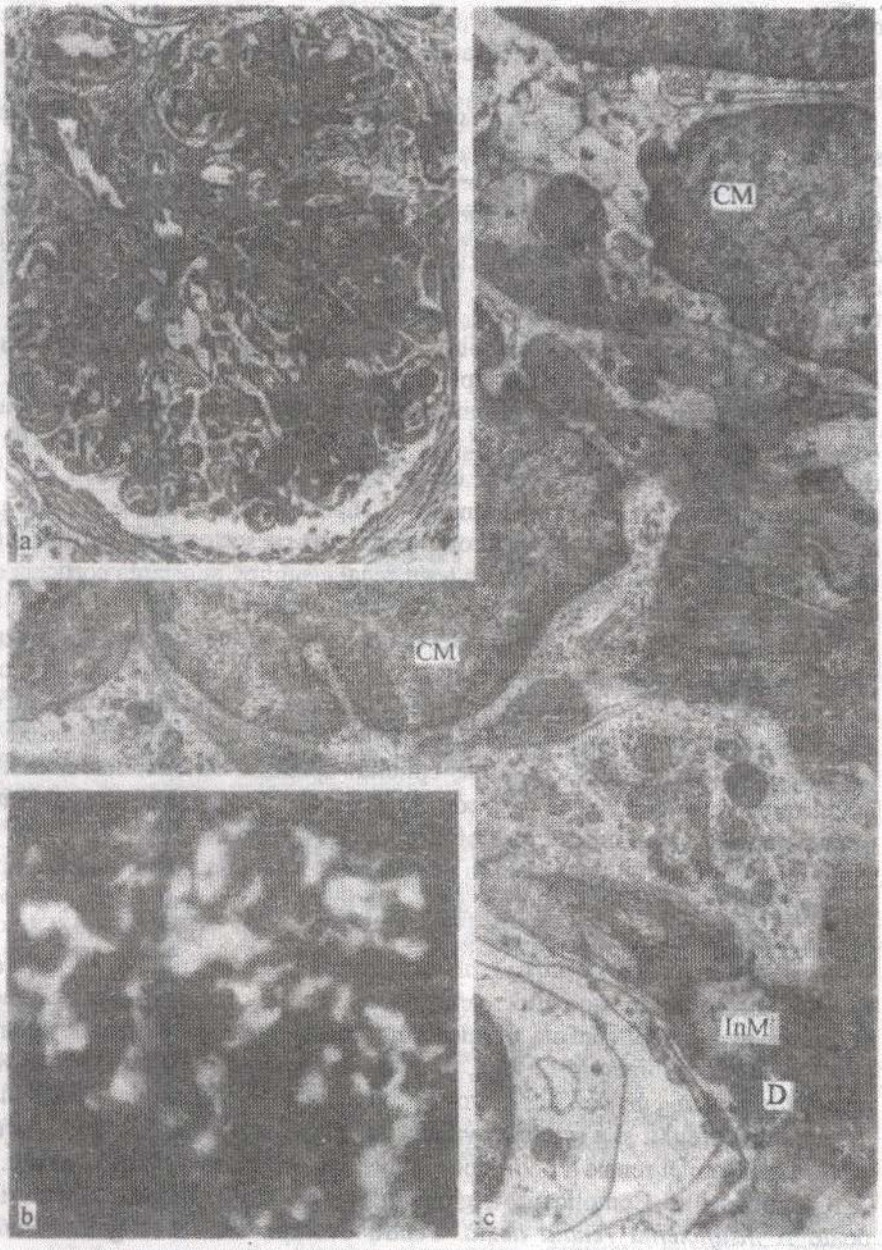


Fig. 228. Glomerulonefrită mezangiocapilară.

a – proliferarea celulelor mezangiale, scleroza anselor vasculare, aspect lobular al glomerulului (tablou histologic); b – complexe imune – C_3 pe membrana bazală și în mezangiul glomerulului; c – proliferarea celulelor mezangiale (CM), interpoziția mezangiului (InM), depozite de complexe imune (D) în mezangiu. Microfotoelectronogramă. X 25000.

merulilor, dar şi ale tubilor (distrofie, atrofie) şi stromei (infiltraţie celulară, scleroză).

Rinichii în glomerulonefrita mezangială sunt denşi, palizi, cu pete galbene în stratul cortical.

Glomerulonefrita fibroplastică (sclerozantă) reprezintă o formă comună, în care scleroza şi hialinoza anselor capilare şi formarea aderenţelor în lumenul capsulei finalizează modificările, proprii altor tipuri morfologice de nefrită. Dacă transformării fibroplastice sunt supuşi toţi glomerulii glomerulonefrita este numită *fibroplastică difuză,* iar dacă o parte din glomeruli – *focală.* În glomerulonefrita fibroplastică, mai cu seamă în cea difuză, sunt pronunţate modificările distrofice şi atrofice din partea tubilor, scleroza stromei şi a vaselor renale.

Rinichii în glomerulonefrita fibroplastică (difuză) pot fi puţin micşoraţi, cu depresiuni mici slab conturate pe suprafaţă, de regulă, denşi, roşii-cenuşii.

Glomerulonefrita cronică evoluează, de regulă în *ratatinare secundară (nefritică) a rinichilor* (scleroză renală secundară) (fig.229, vezi planşa color). Dimensiunile rinichilor se micşorează, ei devin denşi, suprafaţa e microgranulară (în ratatinarea uniformă e netedă). Caracterul granular al suprafeţei rinichilor se explică prin alternarea sectoarelor de scleroză şi atrofie (excavări) cu sectoare de nefroni hipertrofiaţi (proeminenţe). Pe secţiune stratul de ţesut renal e subţire, substanţa corticală e deosebit de efilată; ţesutul renal e anemic, de culoare cenuşie.

La examen microscopic în zonele excavate se observă atrofia glomerulilor şi a tubilor, substituirea lor prin ţesut conjunctiv (vezi fig. 229). Glomerulii se transformă în cicatrice *(glomeruloscleroză)* sau sfere hialine *(glomerulohialinoză).* În sectoarele proeminente glomerulii sunt uşor hipertrofiaţi, capsula lor e îngroşată, ansele vasculare sclerozate. Lumenul tubilor e lărgit, epiteliul aplatisat. Arteriolele sunt sclerozate şi hialinizate. În arterele mici şi medii se observă fibroza şi hialinoza intimei, sunt pronunţate scleroza şi infiltrarea limfohistiocitară a stromei.

În glomerulonefrită, îndeosebi în cea cronică, suferă nu numai rinichii; apar o serie de modificări extrarenale. Pe fondul hipertensiunii arteriale se dezvoltă *hipertrofia cordului,* mai cu seamă a *ventriculului stâng,* şi modificări ale vaselor – arterelor *(elastofibroză, ateroscleroză)* şi ale arteriolelor *(arterioloscleroză)* encefalului, cordului, rinichilor, retinei ş.a. Trebuie de menţionat, că modificările rinichilor în glomerulonefrita cronică sunt condiţionate nu numai de glomerulită şi evoluţia ei în glomeruloscleroză, dar şi de *hipertensiunea arterială nefrogenă, arterioloscleroză.* În caz de scleroză secundară în prezenţa hipertensiunii arteriale, hipertrofiei cordului şi a sclerozei vaselor, diagnosticul diferenţial al glomerulonefritei cronice şi a formei renale a bolii hipertensive uneori prezintă mari dificultăţi.

Complicaţiile. Complicaţie a glomerulonefritei în evoluţia ei acută şi subacută poate fi *insuficienţa renală acută.* Pentru evoluţia cronică a glomerulonefritei e caracteristică *insuficienţa renală cronică* cu manifestări ale *uremiei azotemice.* Sunt posibile *insuficienţa cardiovasculară, hemoragia cerebrală,* care devin cauza decesului.

Evoluţia glomerulonefritei acute, de obicei, e favorabilă – însănătoşirea, a celei subacute şi cronice – nefavorabilă. Glomerulonefrita cronică e cea mai frecventă cauză a insuficienţei renale cronice. Transplantarea rinichilor şi hemodializa cronică sunt unicele metode posibile de prelungire a vieţii bolnavilor în astfel de cazuri.

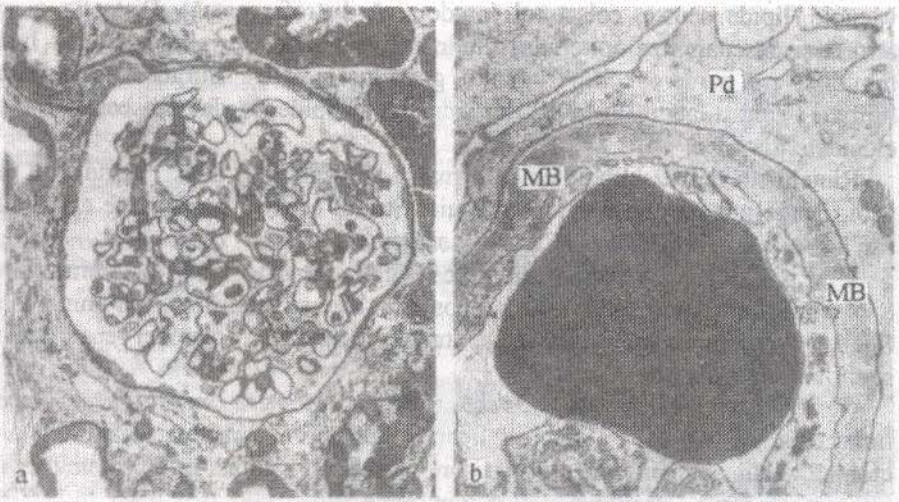


Fig. 230. Nefroză lipoidică.

a – tabloul histologic nu este schimbat; secțiune ultrafină; b – persistența membranei bazale (MB) a capilarelor, lipsa proceselor mici ale podocitelor (Pd). Microfotoelectronogramă. X 24000.

SINDROMUL NEFROTIC

Sindromul nefrotic se caracterizează prin proteinurie înaltă, disproteinemie, hipoproteinemie, hiperlipidemie (hipercolesterolemie) și edeme.

Clasificarea. Se distinge sindromul nefrotic primar sau idiopatic, care este o boală de sine stătătoare, și sindrom nefrotic secundar ca manifestare a unor boli renale, de exemplu, a glomerulonefritei, amiloidozei.

Sindromul nefrotic primar. Acest sindrom poate fi indus de trei afecțiuni: nefroza lipoidică (nefropatie cu modificări minime), nefropatia membranoasă (glomerulonefrita membranoasă) și scleroza (hialinoza) focală segmentară.

Nefroza lipoidică (nefropatia cu modificări minime) se întâlnește atât la copii, cât și la adulți.

Etiologia și patogenia. Cauza nefrozei lipoidice nu este cunoscută; nu se exclude, că poate fi o displazie a podocitelor. Patogenia nefrozei lipoidice nu diferă de cea a sindromului nefrotic de orice etiologie. Distrofia și necrobioza epiteliului tubular, instalate în mod secundar în legătură cu modificările filtrului glomerular, capătă o importanță primordială și în mare măsură determină toate manifestările clinice, caracteristice pentru sindromul nefrotic.

Anatomia patologică. Pentru nefroza lipoidică sunt caracteristice așa-numitele modificări minime ale filtrului glomerular, depistate numai la examen electrono-microscopic și manifestate prin *pierderea de către podocite a proceselor mici* ("boala proceselor mici ale podocitelor") (fig.230). Membrana bazală este intactă, reacția celulelor glomerulare lipsește, complexe imune în glomeruli, de regulă, nu se depistează. Ca rezultat al fuzionării podocitelor cu membrana ea apare sub microscopul optic ușor îngroșată, cu o dilatare minimă a mezangiului. În legătură cu leziunea filtrului glomerular, sporirea permeabilității lui, se modifică considerabil tubii porțiunii principale a nefronului. Ei sunt dilatați, epiteliul e tumefiat, conține picături hialine,

vacuole, lipide neutre, colesterol (predomină distrofia grasă). Distrofia, necrobioza, atrofia şi descuamarea epiteliului tubilor se combină cu regenerarea lui. În lumenul tubilor se află numeroşi cilindri hialini, granuloşi şi ceroşi. Stroma e edematiată, vasele limfatice sunt dilatate. În interstiţiu sunt multe lipide, în deosebi colesterol, lipofagi, elemente limfoide.

Rinichii în nefroza lipoidică sunt măriţi considerabil, flasci, capsula se detaşează uşor, dezgolind suprafaţa netedă gălbuie. Stratul cortical pe secţiune e lat, alb-gălbui sau alb-cenuşiu, piramidele sunt roşii-cenuşii *(rinichi mari albi)*.

E v o l u ţ i a. Nefroza lipoidică, fiind tratată oportun cu hormonii steroizi, evoluează destul de favorabil. Însă e posibilă trecerea modificărilor minime în scleroză (hialinoza) glomerulară focală segmentară şi dezvoltarea sclerozei renale secundare în stadiile tardive ale bolii.

Nefropatia membranoasă mai este numită şi *glomerulonefrită membranoasă*, deşi inflamaţia, ca atare, în glomeruli lipseşte. Boala se caracterizează printr-o evoluţie cronică, clinic se manifestă prin sindrom nefrotic sau numai prin proteinurie, imaginea microscopică şi electronomagnetică sunt tipice.

E t i o l o g i a ş i p a t o g e n i a. Cauzele bolii nu sunt cunoscute. Patogenia e studiată bine – nefropatia membranoasă se dezvoltă în legătură cu lezarea filtrului glomerular de către complexele imune circulante cu un antigen în majoritatea cazurilor necunoscut; într-o serie de cazuri antigen (haptenă) sunt medicamentele (D-penicilamina, preparatele aurului ş.a.).

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă. Pentru nefropatia membranoasă e caracteristică îngroşarea difuză a pereţilor capilarelor glomerulare în absenţa sau proliferarea extrem de slabă a mezangiocitelor. Pereţii capilarelor se îngroaşă pe contul neoformării substanţei membranei bazale de către podocite ca răspuns la depozitarea subepitelială a complexelor imune în peretele capilarului. Lipsa reacţiei inflamatorii la complexele imune este explicată prin deficienţa ereditară sau dobândită a Fc-receptorilor celulelor mezangiale, care exercită funcţia de macrofagi.

În microscopul optic substanţa neoformată se depistează sub formă de excrescenţe ale membranei în direcţia podocitelor printre depozitele complexelor imune – aşa-numiţii "spinişori" pe membrana bazală (fig. 231, p.413). Aceste modificări ale membranei bazale, depistate la examenul electrono-microscopic, se numesc *transformare membranoasă* (vezi fig.231), ultima finalizând cu scleroza şi hialinoza capilarelor glomerulare. Modificările glomerulilor se combină de regulă cu distrofia pronunţată a epiteliului tubilor.

Rinichii în nefropatia membranoasă sunt măriţi în dimensiuni, pali-rozatici sau galbeni cu suprafaţa netedă.

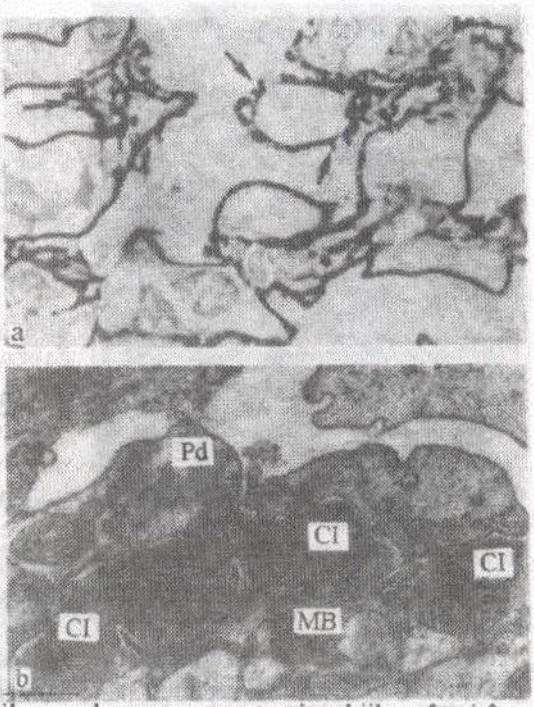
Consecinţele nefropatiei membranoase sunt nefroscleroza şi insuficienţa renală cronică.

Scleroza (hialinoza) glomerulară focală segmentară poate fi atât primară (idiopatică), depistată în perioada de formare a sindromului nefrotic, cât şi secundară, legată de nefroza lipoidă.

E t i o l o g i a ş i p a t o g e n i a nu sunt cunoscute. Se presupune, că hialinoza segmentară reflectă tulburările metabolice secundare în sectoarele de lezare şi colapsul anselor vasculare din glomerulii juxtamedulari.

Fig. 231. Glomerulonefrită membranoasă.

a – "spinişori" pe membrana bazală a capilarelor glomerulare (sunt arătaţi prin săgeţi), secţiune ultrafină (tablou histologic); b – depuneri subepiteliale de complexe imune (CI), separate unele de altele prin excrescenţe ale membranei bazale (MB) (sunt arătate prin săgeţi); podocitele sunt deposedate de procesele mici – transformare membranoasă. Microfotoelectronogramă. X 24000.



Anatomia patologică. Scleroza şi hialinoza se dezvoltă selectiv în glomerulii juxtamedulari, afectându-se doar glomeruli izolaţi (modificări focale), în care sclerozei şi hialinozei sunt supuse segmente solitare ale pediculului vascular (modificări segmentare); ceilalţi glomeruli rămân intacţi. O particularitate a acestei forme de glomerulopatie este de asemenea depistarea permanentă a lipidelor atât în masele hialine, legate de obicei de capsula glomerulilor, unde sunt prezente sinechiile, cât şi în mezangiocite, care capătă aspect de celule "spumoase".

Proliferarea mezangiocitelor lipseşte. Particularităţile ultrastructurale sunt reprezentate de modificarea suprafeţei endoteliale a membranei bazale a capilarelor glomerulare în sectoarele colabării lor: suprafaţa ei devine aparent "zdrenţuită".

Scleroza (hialinoza) focală segmentară sfârşeşte prin dezvoltarea insuficienţei renale cronice.

Rareori se întâlneşte *sindromul nefrotic ereditar*, care, probabil, are un mecanism imun de dezvoltare, deoarece la mamă şi copil se depistează autoanticorpi antiplacentari şi antirenali. Modificările rinichilor sub formă de glomerulonefrită intracapilară productivă şi transformare chistică a tubilor în astfel de cazuri adesea se combină cu anomalii de dezvoltare ale rinichilor. Copiii mor de insuficienţă renală cronică.

AMILOIDOZA RENALĂ

Amiloidoza renală reprezintă una din manifestările amiloidozei generalizate (vezi. *Distrofii proteice stromo-vasculare*) cu un specific clinico-morfologic şi nozologic vădit *(amiloidoza nefropatică).*

Etiologia. Amiloidoza nefropatică se constată mai des în AA-amiloidoză – secundară, care complică artrita reumatoidă, tuberculoza, bronşectaziile, şi ereditară, mai precis, în boala periodică. Deci amiloidoza renală de cele mai multe ori este "a doua boală".

Patogenia. Mecanismul dezvoltării amiloidozei renale este subordonat legităţilor dezvoltării AA-amiloidozei (vezi *Distrofii proteice stromo-vasculare*). Leziunea selectivă a rinichilor în această formă de amiloidoză poate fi explicată prin faptul că precursorul seric al proteinei fibrilelor amiloidului – SAA, concentraţia căruia în plasma sanguină în amiloidoză creşte de sute de ori, filtrându-se prin glomerulii

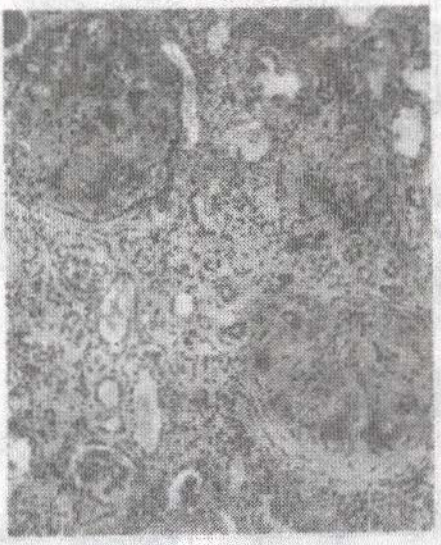


Fig. 232. Scleroză renală amiloidică.

renali, se consumă de către mezangiocite pentru formarea fibrilelor de amiloid.

Anatomia patologică. În evoluţia amiloidozei renale se disting stadiile latent, proteinuric, nefrotic şi azotemic (uremic). Modificările renale variază în funcţie de stadiu şi reflectă dinamica procesului.

În stadiul latent rinichii în aparenţă sunt puţin modificaţi, deşi în piramide (papile) se depistează scleroza şi amiloidoza pe parcursul *vasa recta* şi a tubilor colectori. Modificările glomerulilor constau în îngroşarea şi biconturarea membranelor capilarelor, lumenul cărora e dilatat anevrismatic. Citoplasma epiteliului tubilor, îndeosebi ai celor proximali, şi lumenul tubilor sunt supraîncărcate cu granule proteice. Stroma zonei intermediare şi a piramidelor este îmbibată cu proteine plasmatice.

În stadiul proteinuric amiloidul apare nu numai în piramide, dar şi în glomeruli sub formă de depuneri nu prea mari în mezangiu şi în unele anse capilare, precum şi în arteriole. Scleroza şi amiloidoza piramidelor şi a stratului limitrof sunt foarte pronunţate şi duc la atrofia multor nefroni cu localizare profundă, la reducţia căilor de circulaţie sanguină juxtamedulară şi a circulaţiei limfatice în substanţa medulară a rinichilor. Epiteliul tubilor porţiunilor principale ale nefronilor e în stare de distrofie hialino-vacuolară sau hidropică; în lumenul tubilor se depistează cilindri. Rinichii sunt măriţi, denşi, cenuşii sau cenuşiu-gălbui. Pe secţiune stratul cortical e lat, opac, substanţa medulară e roză-cenuşie, cu aspect "slăninos", adesea cianotică *(rinichi mare slăninos)*.

În stadiul nefrotic cantitatea de amiloid în rinichi se măreşte. El se depistează în ansele capilare ale majorităţii glomerulilor, în arteriole şi artere, pe traectul membranei bazale a tubilor, însă scleroza pronunţată a substanţei corticale lipseşte. În piramide şi zona intermediară, viceversa, scleroza şi amiloidoza au un caracter difuz. Tubii sunt dilataţi, înfundaţi cu cilindri. În epiteliul tubilor, în stromă sunt multe lipide (colesterol). Rinichii au aspect tipic pentru aşa-numita nefroză amiloido-lipidică. Ei devin mari, denşi, ceroşi – *rinichi mare alb amiloidic.*

În stadiul azotemic (uremic) în legătură cu amiloidoza şi scleroza progresivă se observă distrugerea majorităţii nefronilor, atrofia lor, substituirea prin ţesut conjunctiv. Rinichii au dimensiuni obişnuite sau sunt puţin micşoraţi, foarte denşi, cu numeroase depresiuni cicatriceale pe suprafaţă *(scleroză renală amiloidică)* (fig.232). În acest stadiu deseori se dezvoltă *hipertrofia cordului*, îndeosebi a ventriculului stâng, ceea ce e legat de hipertensiunea arterială nefrogenă.

Complicaţiile. Complicaţii ale amiloidozei renale pot fi de obicei vre-o infecţie (pneumonia, erizipelul, parotidita), care apare în urma scăderii considerabile a

rezistenței organismului pe fondul deficienței imune și a tulburărilor metabolice. Sunt posibile complicații legate de dezvoltarea în amiloidoză a hipertensiunii arteriale nefrogene (infarcte, hemoragii, insuficiența cardiacă). Relativ rar se întâlnește tromboza bilaterală a sistemului venos al rinichilor. Bolnavul de amiloidoză în orice stadiu al bolii este periclitat de *insuficiență renală acută*. Această complicație poate fi indusă de acumularea excesivă în sânge a produselor de dezintegrare a proteinelor, reducerea circulației sanguine renale la scăderea de șoc a presiunii arteriale, dereglările vasculare în legătura cu tromboza venelor renale, bolile intercurente ș.a.

Moartea bolnavilor de amiloidoză renală survine de obicei ca urmare a insuficienței renale cronice și a uremiei în stadiul final al bolii. Într-un șir de cazuri moartea survine în urma insuficienței renale acute sau infecției asociate.

Glomerulopatii sunt considerate *glomeruloscleroza diabetică* (vezi *Afecțiunile glandelor endocrine)* ca manifestare principală a nefropatiei diabetice, și *glomeruloscleroza hepatică* (vezi *Afecțiunile ficatului, colecistului și ale pancreasului),* care se dezvoltă în hepatita cronică și ciroza hepatică.

TUBULOPATIILE

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Insuficiența renală acută este un sindrom caracterizat morfologic prin necroza epiteliului tubilor și tulburări profunde ale circulației sanguine și limfatice renale. Insuficiența renală acută se identifică cu *nefroza necrotică (nefronecroza).*

Etiologia. Cauzele principale ale insuficienței renale acute sunt intoxicațiile și infecțiile. Nefroza necrotică poate fi indusă de intoxicațiile cu săruri ale metalelor grele (mercur, plumb, bismut, crom, uraniu), acizi (sulfuric, clorhidric, fosforic, oxalic), alcooli polivalenți (etilenglicol sau antigel), substanțe din seria narcoticelor (cloroform, barbiturați) și sulfanilamide ("rinichi sulfanilamidic"). Insuficiența renală acută se înregistrează în unele infecții grave (holeră, febră tifoidă, febră paratifoidă, difterie, sepsis) ca poate complica bolile ficatului (sindromul hepatorenal) și chiar ale rinichilor (glomerulonefrită, amiloidoză, litiază renală). Nefronecroza apare în leziunile traumatice (sindromul de zdrobire îndelungată – *crush syndrom*, insuficiența renală acută postoperatorie), arsuri vaste, hemoliza masivă ("rinichi hemolitic"), deshidratare și desalinizare ("rinichi clorohidropenic").

Patogenia. Dezvoltarea insuficienței renale acute e strâns legată de mecanismele șocului de orice etiologie – traumatic, toxic, hemolitic, bacterian. Orice excitant șocogen, capabil să provoace dereglarea acută a circulației sanguine, hipovolemie și scăderea tensiunii arteriale, poate induce dezvoltarea insuficienței renale acute. În legătură cu aceasta în calitate de verigă principală a patogeniei ei se postează tulburările hemodinamicii renale ca o reflectare a modificărilor hemodinamice din șoc, care se reduc la spasmul vaselor stratului cortical și redresarea masei principale de sânge de la limita dintre stratul cortical și substanța medulară în vene prin șuntul renal. Circulația sanguină redusă din rinichi determină atât ischemia progresivă a substanței corticale, cât și tulburările circulației limfatice renale cu dezvoltarea edemului interstițiului. Progresarea ischemiei stratului cortical facilitează dezvoltarea modificărilor distrofice și necrobiotice profunde în tubii porțiunii principale cu ruperea membranei bazale tubulare (*tubulorexis*). La dezvoltarea distrofiei și a necrozei tubilor contribuie și *acțiunea nemijlocită asupra epiteliului a substanțelor nefrotoxice din circulația*

sanguină, în timp ce leziunile cu caracter nefrotoxic vizează cu predilecție tubii proximali.

Necroza și ruptura membranelor bazale ale tubilor determină eventualitatea unei reabsorbții tubulare neadecvate, pătrunderea ultrafiltratului glomerular al plasmei în intestițiul renal. Astfel se amplifică edemul țesutului renal, crește tensiunea intrarenală. Necroza tubilor, ruptura membranei lor bazale, refluxul tubulovenos (din lat. *reflux*-curs invers) condiționează obturarea tubilor cu detritus pigmentar, cristale de mioglobină, celule necrozate etc. Obstrucția tubulară și edemul progresiv al interstițiului sunt cauzele principale de creștere a tensiunii intrarenale, care agravează starea de hipoxie și anoxie tisulară.

Procesele distructive din tubi sunt înlocuite de cele regenerative. Însă în insuficiența renală acută o restabilire completă a parenchimului renal nu se produce; se dezvoltă nefroscleroza focală. De aceea se poate vorbi doar despre o însănătoșire cu prejudiciu structural.

Anatomia patologică a insuficienței renale acute depinde de stadiul de evoluție al bolii. Se distinge stadiul inițial (de șoc), oligoanuric și de restabilire a diurezei. Aspectul exterior al rinichilor independent de stadiul afecțiunii e același: ei sunt măriți, tumefiați, edemațiați, capsula fibroasă e încordată, ușor detașabilă. Stratul cortical este lat, pal-cenușiu, delimitat de piramidele roșii-întunecate, în zona intermediară a rinichilor și în bazinete adesea apar hemoragii.

La examen histologic în rinichi se depistează modificări diferite în dependență de stadiul bolii. Dinamica acestor modificări se poate urmări cu ajutorul punctiei biopsice a rinichilor.

În stadiul inițial (de șoc) se observă o hiperemie considerabilă, predominant venoasă, a zonei intermediare și a piramidelor în prezența ischemiei focale a stratului cortical, unde capilarele glomerulare sunt colabate. Edemul interstițiului este însoțit de limfostază, mai pronunțată în zona intermediară. Epiteliul tubilor porțiunii principale se află în stare de distrofie hialino-vacuolară, hidropică sau grasă. Lumenul tubilor e dilatat neuniform, conține cilindri, uneori cristale de mioglobină.

În stadiul oligoanuric sunt exprimate modificările necrotice ale tubilor porțiunilor principale. Aceste modificări au caracter de focar și sunt însoțite de distrucția membranelor bazale mai cu seamă a tubilor distali – *tubulorexis*. Cilindrii "acoperă" nefronul la diverse niveluri, ceea ce duce la staza ultrafiltratului glomerular în lumenul capsulei glomerulare. Edemul interstițiului se amplifică, la el aderă infiltrația leucocitară, hemoragiile. Este mult mai pronunțată și staza venoasă, pe fondul căreia adesea are loc tromboza venelor.

În stadiul de restabilire a diurezei mulți glomeruli devin hiperemiați, iar edemul și infiltrația rinichiului se reduc considerabil.

Sectoarele de necroză ale epiteliului tubilor alternează cu insulițe-regeneratoare constituite din celule epiteliale clare. Tubii necrozați, ai căror membrană persistă, regenerează complet.

În sectoarele, unde necroza tubilor a fost însoțită de distrugerea membranei bazale, pe locul nefronului necrozat proliferează țesutul conjunctiv, se formează focare de scleroză.

Morfologia rinichilor în insuficienţa renală acută de diferită etiologie e similară, deşi are un anumit specific în funcţie de caracterul factorului cauzal. Astfel, în intoxicarea cu sublimat *("nefroză prin sublimat")* apar sedimentări masive de săruri de calciu în sectoarele de necroză, pentru *rinichiul hemolitic* sunt caracteristice acumulările în tubi a hemoglobinei sub formă de mase amorfe şi cilindri hemoglobinici. În intoxicaţia cu antigel (etilenglicol) în lumenul tubilor se depistează cristale de oxalat de calciu, iar în intoxicaţia cu sulfamide – cristale sulfamidice.

Complicaţiile. O complicaţie gravă a insuficienţei renale acute este *necroza segmentară sau totală a substanţei corticale a rinichilor.* Rolul principal în apariţia ei îl joacă durata ischemiei renale şi profunzimea tulburărilor circulatorii, deşi nu poate fi exclusă şi importanţa mecanismelor alergice.

Consecinţa. Însănătoşirea în tratament prin hemodializă e un lucru obişnuit în prezent. Însă într-un şir de cazuri insuficienţa renală acută duce la deces prin uremie, care de cele mai multe ori are loc în stadiul de şoc sau oligoanuric. Necroza substanţei corticale a rinichilor în majoritatea covârşitoare a cazurilor sfârşeşte cu moartea, deşi viaţa bolnavilor poate fi prelungită graţie aplicării hemodializei. Uneori peste mulţi ani după insuficienţa renală acută se dezvoltă fibroza cicatriceală a rinichilor şi bolnavii decedează de insuficienţă renală cronică.

TUBULOPATIILE CRONICE

Tubulopatii cronice de geneză obstructivă sunt rinichiul mielomatos şi rinichiul gutos.

La baza modificărilor caracteristice pentru *rinichiul mielomatos* stă nefroza paraproteinemică (vezi *Leucoze cronice*), care se dezvoltă în legătură cu impurificarea stromei renale şi obturarea tubilor cu proteină de greutate moleculară mică – paraproteină, secretată de celulele mielomatoase. În final are loc scleroza renală secundară, uneori se asociază amiloidoza. Bolnavii mor de insuficienţă renală cronică.

În *rinichiul gutos* impurificarea interstiţiului şi obstrucţia tubilor sunt condiţionate de eliminarea excesivă de către rinichi a acidului uric (hiperuricuria), concentraţia cărui în sânge de asemenea e mărită (hiperurichemia). Leziunea ţesutului renal de către acidul uric şi sărurile lui, precum şi autoinfecţiile din rinichi şi bazinet, induc frecvent dezvoltarea pielonefritei.

Tubulopatiile ereditare sunt legate de insuficienţa anumitor fermenţi, care asigură funcţiile tubilor. Printre *fermentopatiile tubulare ereditare* se disting: 1) tubulopatiile cu sindrom poliuric (glicozuria renală, diabetul insipid, diabetul salin); 2) tubulopatiile manifestate prin boli pseudorahitice, osteopatie (fosfatdiabetul, rahitismul glucozaminoaciduric sau sindromul Debre – De Toni-Fanconi); 3) tubulopatiile cu nefrolitiază şi nefrocalcinoză (cistinuria, glicinuria, hiperoxaluria primară, acidoza renală tubulară).

NEFRITA INTERSTIŢIALĂ

Prin *nefrită interstiţială* în sensul larg al cuvântului se subînţelege inflamarea prin excelenţă a ţesutului interstiţial al rinichilor cu antrenarea ulterioară în proces a întregului nefron. Printre bolile din grupul nefritei interstiţiale cea mai mare importanţă o au nefrita tubulo-interstiţială şi pielonefrita.

NEFRITA TUBULO-INTERSTIŢIALĂ

Nefrita tubulo-interstiţială reprezintă un grup de afecţiuni, caracterizate prin leziunea preponderent imunoinflamatorie a interstiţiului şi a tubilor renali.

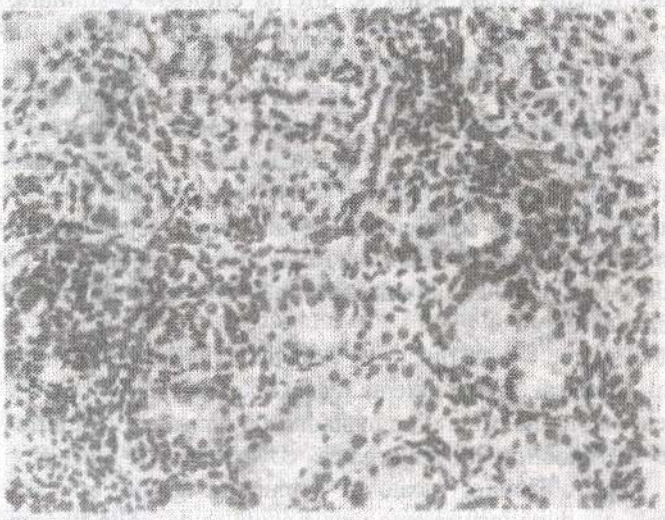


Fig. 233. Nefrită tubulo-interstiţială acută.

Etiologia şi patogenia. Factorii etiologici sunt diverşi: toxici (substanţe medicamentoase, îndeosebi antibioticele şi preparatele analgezice; metalele grele), metabolici (hipercalcinoza, hipocaliemia), radioactivi, infecţioşi (virusuri, bacterii), imunologici şi sensibilizanţi, angiogeni (vasculite), oncogeni (leucoze, limfoame maligne) şi ereditari.

În patogenie cea mai mare importanţă o au mecanismele imunologice (imunocomplex, cu anticorpi, citoliza celulară imună).

Clasificarea. Se distinge nefrita tubulo-interstiţială primară (boală de sine stătătoare) şi secundară (mai frecvent în lupusul eritematos diseminat, artrita reumatoidă, sindromul Goodpasture, reacţia de rejecţie a rinichiului), acută şi cronică.

Anatomia patologică. În *nefrita tubulo-interstiţială acută* se constată edem şi infiltrarea interstiţiului renal cu limfocite şi macrofagi – *varianta limfohistiocitară*, cu plasmoblaşti şi plasmocite – *varianta plasmocitară* sau *cu eozinofile – varianta eozinofilă;* e posibilă formarea granuloamelor din celule epitelioide – *varianta granulomatoasă*. Infiltratul celular se amplasează perivascular, şi pătrunzând în spaţiile intertubulare, distruge nefrocitele (fig.233). Modificările necrotice ale nefrocitelor se combină cu cele distrofice. Pe membrana bazală a tubilor se depistează componentele complexelor imune (IgG, IgM şi C_3).

În *nefrita tubulo-interstiţială cronică* infiltraţia limfohistiocitară a stromei se combină cu *scleroza*, îndeosebi perivasculară şi periductală, iar distrucţia nefrocitelor – cu *regenerarea* lor. Examenul electrono-microscopic al nefrobioptatelor denotă, că printre celulele infiltratului predomină limfocite active şi macrofagi, iar membrana bazală a tubilor, cu care vin în contact aceste celule, e fenestrată şi îngroşată. Aceste modificări sunt o manifestare a citolizei celulare imune.

Nefrita tubulo-interstiţială poate **sfârşi** prin *nefroscleroză* de divers grad.

PIELONEFRITA

Pielonefrita este o boală infecţioasă, la care în proces sunt antrenaţi bazinetul renal, calicele acestuia şi ţesutul interstiţial al rinichiului. În legătură cu aceasta pielonefrita este o nefrită interstiţială. Ea poate fi uni- şi bilaterală.

În baza datelor clinico-morfologice se distinge p i e l o n e f r i t a a c u t ă ş i c r o n i c ă, care are, de obicei, o evoluţie recidivantă sub formă de accese de pielonefrită acută.

Etiologia şi patogenia. Agenţi patogeni ai pielonefritei pot fi diferiţi microbi (bacilul coli, enterococul, streptococul, stafilococul, proteul ş.a.), însă în majoritatea cazurilor e bacilul coli. De cele mai multe ori microbii ajung în rinichi pe cale ascendentă din uretere, vezica urinară, uretră *(pielonefrită urogenă ascendentă).* Ascensiunea urogenă a infecţiei este favorizată de diskinezia ureterelor şi a bazinetului, creşterea presiunii intrabazinetale (reflux vezicorenal şi pielorenal), precum şi de reabsorbţia conţinutului bazinetelor în venele substanţei medulare a rinichilor (reflux pielovenos). Pielonefrita ascendentă adesea complică acele afecţiuni ale aparatului urogenital, în care eliminarea urinei este dificilă (calculi şi stricturi ale ureterelor şi uretrei, tumorile aparatului uro-genital), de aceea ea se dezvoltă frecvent şi în timpul sarcinii. Agenţii infecţioşi pot pătrunde în rinichi, inclusiv şi în bazinet, prin torentul circulator *(pielonefrită hematogenă descendentă).* O atare cale de apariţie a pielonefritei se observă în multe boli infecţioase (febră tifoidă, gripă, angină, sepsis). E posibilă şi vehicularea limfogenă a infecţiei în rinichi *(pielonefrită limfogenă),* sursa de infecţie în aceste cazuri sunt intestinul gros şi organele genitale.

Pentru dezvoltarea pielonefritei nu este suficientă doar pătrunderea infecţiei în rinichi. Apariţia ei este determinată de reactivitatea organismului şi de un şir de c a u z e l o c a l e, care condiţionează t u l b u r a r e a e l i m i n ă r i i u r i n e i ş i s t a z a u r i n e i. Aceste cauze pot induce şi evoluţia cronică recidivantă a bolii.

Anatomia patologică. Modificările în pielonefrita acută şi cronică sunt diferite.

În *pielonefrita acută* în perioada de stare a bolii se pun în evidenţă hiperemia şi infiltraţia leucocitară a bazinetului şi a calicelor, focare de necroză ale mucoasei, semnele pielitei fibrinoase. Ţesutul interstiţial al tuturor straturilor rinichiului este edematiat, infiltrat cu leucocite (fig.234, p.420); nu sunt o raritate abcesele miliare multiple, hemoragiile. Tubii sunt supuşi distrofiei, lumenul lor e obturat cu cilindri din epiteliu descuamat şi leucocite. Procesul are caracter de focar sau difuz.

Rinichiul (rinichii) e mărit, ţesutul tumefiat, hiperemiat, capsula se detaşează uşor. Lumenul bazinetelor şi al calicelor e dilatat, umplut cu urină tulbure sau puroi, mucoasa lor e opacă, cu focare de hemoragii. Pe secţiune ţesutul renal este pestriţ, sectoare galbene-cenuşii sunt circumscrise de o zonă de hiperemie şi hemoragii, se întâlnesc abcese.

Pentru *glomerulonefrita cronică* e caracteristică diversitatea modificărilor, deoarece procesele sclerotice, de regulă, se combină cu cele exsudativ-necrotice. Modificările bazinetelor şi ale calicelor se reduc la scleroza lor, infiltraţia limfoplasmocitară, polipoza mucoasei şi la metaplazia pavimentoasă a epiteliului de tranziţie. În ţesutul renal e pronunţată inflamaţia cronică interstiţială cu proliferarea ţesutului conjunctiv, incapsularea abceselor şi resorbţia macrofagică a maselor necro-

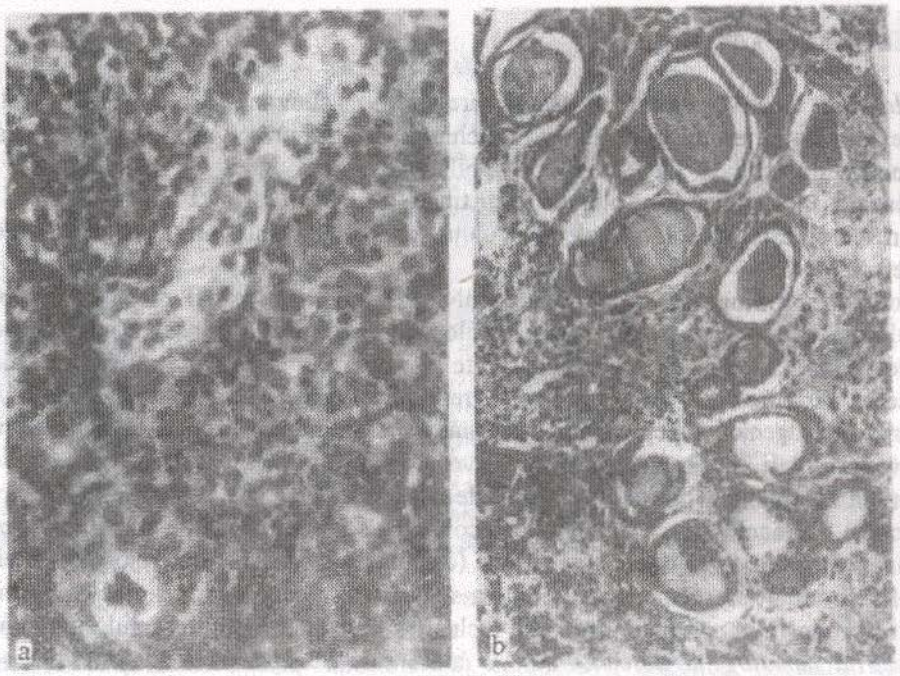


Fig. 234. Pielonefrită.
a – pielonefrită acută. Infiltraţie leucocitară difuză a ţesutului interstiţial renal; b – pielonefrită cronică, rinichi pseudotiroidian.

purulente. Tubii sunt supuşi distrofiei şi atrofiei, iar cei rămaşi sunt distinşi considerabil, epiteliul lor e aplatisat, lumenul umplut cu un conţinut de tip coloidal, rinichiul amintind după structură glanda tiroidă *(rinichi pseudotiroidian;* vezi fig.234*)*. E pronunţată glomeruloscleroza predominant periglomerulară şi extracapilară. Arterele şi venele sunt sclerozate.

Modificările ţesutului renal în pielonefrita cronică au caracter de focar: sectoarele de inflamaţie interstiţială, atrofie şi scleroză sunt circumscrise de ţesut renal relativ intact, în care se pot constata semne de hipertrofie regenerativă. Această facultate a procesului determină aspectul caracteristic al rinichilor în pielonefrita cronică: dimensiunile rinichilor sunt diferite, suprafaţa lor e macronodulară, pe secţiune se văd arii de ţesut cicatriceal care alternează cu parenchim renal relativ intact; bazinetele sunt lărgite, pereţii lor îngroşaţi, albicioşi.

În finalul pielonefritei cronice se dezvoltă *scleroza renală pielonefritică uni*-sau *bilaterală.* Sunt caracteristice fibroza cicatriceală neuniformă, formarea aderenţelor dense între ţesutul renal şi capsulă, scleroza bazinetelor şi a ţesutului celular hilar, asimetria procesului în ambii rinichi. Aceste semne, deşi sunt relative, permit de a diferenţia nefroscleroza pielonefritică de nefroscleroza şi nefrociroza de altă etiologie.

Complicaţiile. În pielonefrita acută progresarea procesului purulent duce la fuzionarea abceselor de dimensiuni mari şi la formarea *carbunculului renal,* la comunicarea cavităţilor purulente cu bazinetul *(pionefroză),* propagarea procesului pe capsula fibroasă *(perinefrită)* şi ţesutul celular paranefral *(paranefrită).* Pielonefrita acută se poate complica prin necroza papilelor piramidelor *(papilonecroză),* ca rezultat

al acţiunii toxice a bacteriilor în condiţii de stază urinară. Această complicaţie a pielonefritei se întâlneşte mai frecvent la bolnavii de diabet. Rareori pielonefrita devine sursa sepsisului. La delimitarea procesului purulent în perioada de cicatrizare se pot forma *abcese renale cronice*. În pielonefrita cronică, îndeosebi unilaterală, e posibilă dezvoltarea *hipertensiunii arteriale nefrogene* şi a *arteriolosclerozei în al doilea rinichi* (intact). Scleroza pielonefritică bilaterală a rinichilor duce *la insuficienţă renală cronică*.

Consecinţele. Pielonefrita acută sfârşeşte de obicei prin însănătoşire. Complicaţiile grave (pionefroza, sepsisul, papilonecroza) pot cauza moartea. Pielonefrita cronică cu scleroză renală adesea se soldează cu *uremie azotemică*. La dezvoltarea *hipertensiunii arteriale nefrogene* sfârşitul letal în pielonefrita cronică uneori e legat de complicaţiile întâlnite în boala hipertensivă (hemoragie cerebrală, infarct miocardic ş.a.).

LITIAZA RENALĂ (NEFROLITIAZA)

Litiaza renală (nefrolitiaza) este o boală la care în calice, bazinete şi uretere se formează calculi de diverse dimensiuni, structură şi componenţă chimică (fosfaţi, uraţi, oxalaţi, carbonaţi ş.a.). Boala are o evoluţie cronică; în proces se antrenează unul sau ambii rinichi.

Etiologia şi patogenia. Calculogeneza în rinichi şi în căile urinare e studiată insuficient. Printre factorii generali, care contribuie la dezvoltarea nefrolitiazei, au importanţă tulburările ereditare şi dobândite ale metabolismului mineral (calcic, fosforic, uric, oxalic) şi ale echilibrului acido-bazic (dezvoltarea acidozei), caracterul alimentaţiei (predominarea în alimente a glucidelor şi a proteinelor animale) şi componenţa minerală a apei potabile (nefrolitiaza endemică), precum şi carenţa vitaminelor (avitaminoza A). Factori locali ai calculogenezei sunt acei, care pot schimba starea fizico-chimică a urinei, contribuind astfel la precipitarea sărurilor din ea. Un rol important îl joacă *procesele inflamatorii* din căile urinare şi *staza urinei*. Aceşti factori pot duce la creşterea concentraţiei sărurilor în urină, modificarea pH şi a balanţei coloidale a urinei, formarea bazei coloidale (proteice) a calculului. O mare importanţă în dezvoltarea nefrolitiazei au tulburările trofice şi motorii ale calicelor, bazinetelor, ureterelor (anatomia bazinetelor şi ureterelor, dereglări ale circulaţiei sanguine).

Anatomia patologică. Modificările în nefrolitiază sunt extrem de diverse şi depind de localizarea calculilor, dimensiunile lor, vechimea procesului, prezenţa infecţiei ş.a.

Calculul bazinetal, dereglând eliminarea urinei, duce la *pieloectazie*, ulterior şi la *hidronefroză* cu atrofia parenchimului renal; rinichiul se transformă într-un sac cu pereţi subţiri umplut cu urină (fig.235, p.422). Dacă calculul e localizat în calice, atunci dereglarea refluxului din ea duce la dilatarea numai a acestei calice – *hidrocalice*, atrofiei fiind supusă doar o parte din parenchimul renal. Calculul, care obturează ureterul, cauzează dilatarea atât a bazinetului, cât şi a lumenului ureterului mai sus de nivelul obturaţiei – *hidroureteronefroză*. Totodată apare inflamaţia peretelui ureterului – *ureterită*, care poate duce la stricturi; rareori se formează escare cu perforarea ureterului pe locul obstrucţiei lui.

Asocierea infecţiei schimbă brusc tabloul morfologic al nefrolitiazei. La infectare hidronefroza calculoasă (hidroureteronefroza) devine *pionefroză* (pioureteronefroză).

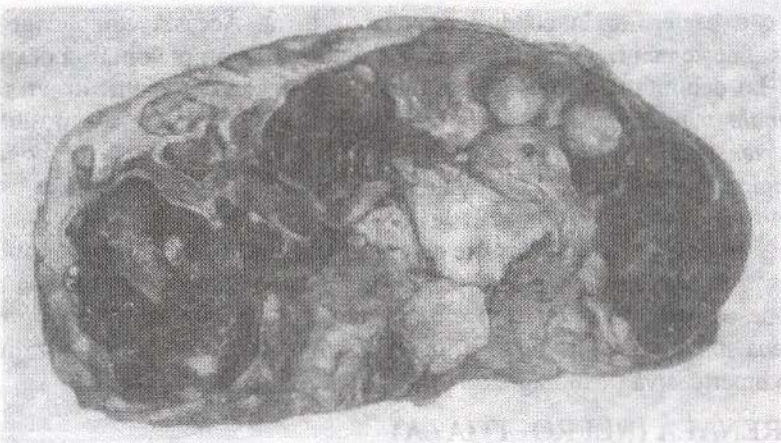


Fig.235. Nefrolitiază. Calculi în bazinetul renal, hidronefroză.

Infecţia duce la dezvoltarea *pielitei, pielonefritei, nefritei apostematoase* (cu microabcese), la liza purulentă a parenchimului. Inflamaţia adesea trece pe ţesutul celular paranefral, ceea ce duce la *paranefrită cronică.* Rinichiul în astfel de cazuri este închistat într-o capsulă groasă din ţesut de granulaţie, adipos şi fibros *(paranefrită în cuirasă),* iar uneori se şi substituie completamente prin ţesut celulo-adipos sclerozat *(substituţie adipoasă a rinichiului).*

Complicaţia cea mai frecventă a litiazei renale este *pielonefrita.* Sunt deosebit de periculoase *pionefroza şi liza purulentă* a rinichiului, care pot finaliza prin *sepsis.* Rar se întâlneşte *insuficienţa renală acută.* În caz de evoluţie de lungă durată a litiazei renale, atrofiei, substituţiei fibroase şi adipoase a rinichilor se dezvoltă *insuficienţa renală cronică.*

Moartea bolnavilor de nefrolitiază de cele mai multe ori survine prin uremie şi complicaţii în legătură cu liza purulentă a rinichiului.

POLICHISTOZA RENALĂ

Polichistoza renală sau rinichii polichistici reprezintă o afecţiune a rinichilor cu metamorfoză chistică bilaterală a unei părţi din parenchimul relativ dezvoltat – a aparatului tubular al nefronilor şi al tubilor colectori.

Etiologia şi patogenia. Polichistoza renală la copii se moşteneşte după tipul autosom-recesiv, polichistoza renală la adulţi – după tipul autosom-dominant. Dezvoltarea polichistozei rinichilor ţine de tulburările embriogenezei în primele săptămâni, ceea ce duce la formarea chisturilor glomerulare, tubulare şi excretoare. *Chisturile glomerulare* nu joncţionează cu tubii renali, fapt care condiţionează dezvoltarea precoce a insuficienţei renale. *Chisturile tubulare,* formate din tubii contorţi, şi *chisturile excretoare,* provenite din tubii colectori, cresc treptat din cauza îngreunării golirii lor şi pot atinge dimensiuni mari. Chisturile compresionează parenchimul renal restant, în care se dezvoltă procese atrofice, sclerotice şi inflamatorii. Pereţii chisturilor se efilează şi uneori se rup, ceea ce favorizează menţinerea inflamaţiei în parenchimul rinichilor.

Se cere menţionat faptul că cu cât mai timpuriu se manifestă polichistoza, cu atât mai malign ea evoluează. De obicei, afecţiunea timp îndelungat evoluează asimptomatic.

Anatomia patologică. Rinichii polichistici amintesc nişte ciorchini mari de poamă. Ţesutul lor e constituit din numeroase chisturi de diverse dimensiuni şi forme, umplute cu lichid seros, mase coloidale sau cu un conţinut semilichid de culoarea ciocolatei. Chisturile sunt tapetate cu epiteliu cubic aplatisat. Uneori în peretele chistului se depistează un glomerul vascular ratatinat. Ţesutul renal dintre chisturi este atrofiat. Deseori polichistoza renală se combină cu polichistoza hepatică, pancreatică şi ovariană.

Complicaţiile cele mai frecvente sunt pielonefrita, supuraţia chistului; rareori în peretele chistului se dezvoltă tumoarea (cancer).

Evoluţia polichistozei renale este nefavorabilă. Bolnavii mor prin insuficenţă renală progresivă şi uremie azotemică.

NEFROSCLEROZA

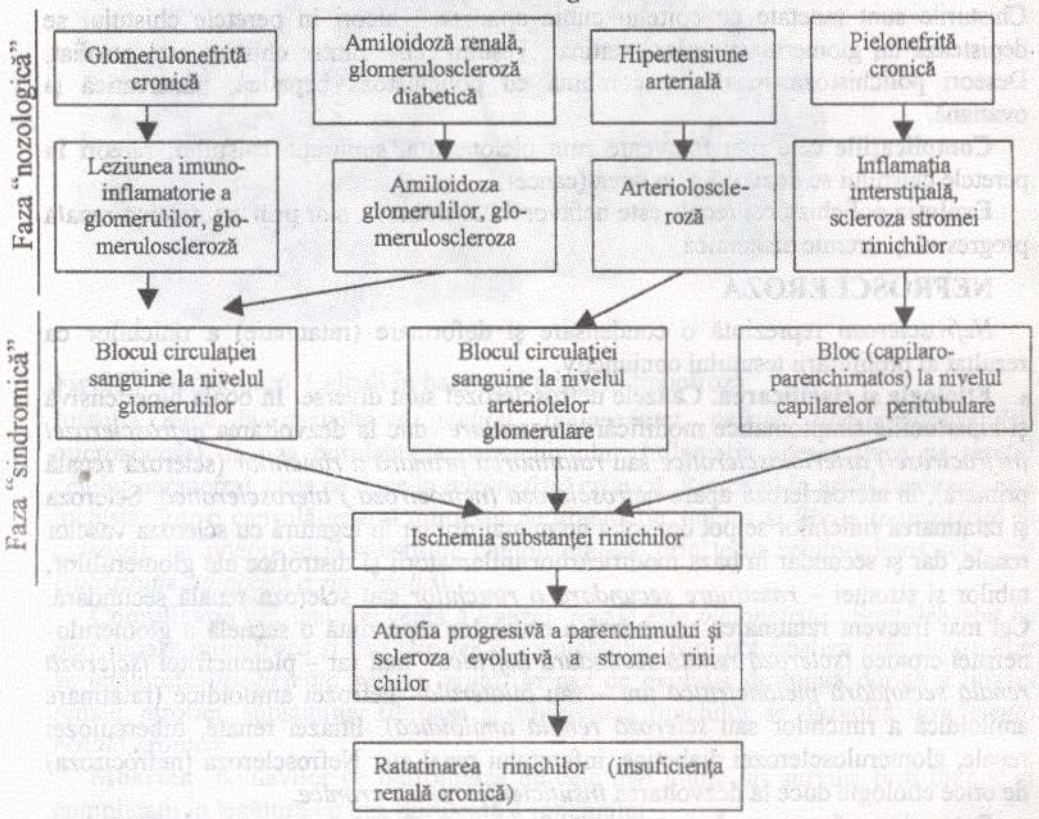
Nefroscleroza reprezintă o condensare şi deformare (ratatinare) a rinichilor ca rezultat al proliferării ţesutului conjunctiv.

Etiologia şi clasificarea. Cauzele nefrosclerozei sunt diverse. În boala hipertensivă şi hipertoniile simptomatice modificările *vasculare* duc la dezvoltarea *nefrosclerozei (nefrocirozei) arteriolosclerotice* sau *ratatinarea primară a rinichilor* (scleroză renală primară), în ateroscleroză apare *nefroscleroza (nefrociroza) aterosclerotică.* Scleroza şi ratatinarea rinichilor se pot dezvolta nu numai primar în legătură cu scleroza vaselor renale, dar şi secundar în baza modificărilor inflamatorii şi distrofice ale glomerulilor, tubilor şi stromei – *ratatinare secundară a rinichilor* sau scleroza renală secundară. Cel mai frecvent ratatinarea secundară a rinichilor reprezintă o sechelă a glomerulonefritei cronice *(scleroză renală secundară nefritică),* mai rar – pielonefritei *(scleroză renală secundară pielonefritică uni* – sau *bilaterală),* nefrozei amiloidice (ratatinare amiloidică a rinichilor sau *scleroză renală amiloidică),* litiazei renale, tuberculozei renale, glomerulosclerozei diabetice, infarctului renal etc. Nefroscleroza (nefrociroza) de orice etiologie duce la dezvoltarea *insuficienţei renale cronice.*

Pato- şi morfogeneza. În pato- şi morfogeneza nefrosclerozei se pot deosebi două faze: prima – "nozologică" şi a doua – "sindromică". În prima fază scleroza rinichilor e condiţionată de particularităţile pato- şi morfogenetice ale bolii, în care se dezvoltă nefroscleroza. În a doua fază particularităţile patomorfologice şi clinicomorfologice ale nozologiei se atenuează, iar uneori dispar, dominant devine sindromul insuficienţei renale cronice. Nefroscleroza în p r i m a f a z ă, care ocupă perioada până la formarea blocului circulaţiei renale la unul din nivelurile structurale ale rinichilor (arteriolar, glomerular, interstiţial), este un *component al manifestărilor morfologice ale bolii principale.* Specificitatea ei nozologică este determinată de antrenarea preferenţială în procesul sclerotic a unuia din elementele structurale ale rinichiului (arteriolelor, glomerulilor, interstiţiului), precum şi de particularităţile calitative ale modificărilor sclerotice din rinichi (schema XXII, p.424). În f a z a a d o u a nefroscleroza este legată de formarea blocului circulaţiei sanguine renale la nivelul unei sau altei structuri (blocul arteriolar, glomerular, capilaro-parenchimatos), care declanşează factorul hipoxic, determinând progresarea de mai departe a nefrosclerozei (vezi schema XXII). Sclerozei sunt supuse în aceeaşi măsură toate elementele structurale ale rinichiului, din care cauză semnele morfologice ale nozologiei se atenuează.

Anatomia patologică. În nefroscleroză rinichii sunt denşi, suprafaţa lor e neregulată, macro- sau micronodulară; se observă remanierea structurală a ţesutului. La

Schema XXII. **Morfogeneza nefrosclerozei**


Faza "nozologică"
Glomerulonefrită cronică
Amiloidoză renală, glomeruloscleroză diabetică
Hipertensiune arterială
Pielonefrită cronică
Leziunea imuno-inflamatorie a glomerulilor, glomeruloscleroză
Amiloidoza glomerulilor, glomeruloscleroza
Arterioloscleroză
Inflamaţia interstiţială, scleroza stromei rinichilor
Faza "sindromică"
Blocul circulaţiei sanguine la nivelul glomerulilor
Blocul circulaţiei sanguine la nivelul arteriolelor glomerulare
Bloc (capilaro-parenchimatos) la nivelul capilarelor peritubulare
Ischemia substanţei rinichilor
Atrofia progresivă a parenchimului şi scleroza evolutivă a stromei rinichilor
Ratatinarea rinichilor (insuficienţa renală cronică)

stabilirea genezei şi tipului sclerozei are importanţă caracterul ratatinării (micrograniulară – în boala hipertensivă şi în glomerulonefrită, macronodulară – în ateroscleroză, pielonefrită, amiloidoză) şi procesul, care a declanşat nefroscleroza.

INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

Insuficienţa renală cronică reprezintă un sindrom, baza morfologică a căruia este *nefroscleroza* (rinichi ratatinaţi), iar expresia clinică cea mai elocventă – *uremia.* Apariţia uremiei se explică prin retenţia în organism a reziduurilor azotate (ureea, acidul uric, creatinina, indicanul), acidoza şi tulburări profunde ale bilanţului electrolitic. Aceste devieri în metabolismul proteic şi electrolitic, şi în echilibrul acido-bazic duc la autointoxicare şi la tulburări profunde ale metabolismului celular.

Anatomia patologică este prezentată, în primul rând, de anatomia patologică a sistemelor excretoare extrarenale (piele, organele respiratorii şi digestive, seroase). La necropsia cadavrului bolnavului decedat prin uremie se simte miros de urină. Reacţia cu xanthidrol permite de a pune în evidenţă ureea în toate organele, îndeosebi în stomac, plămâni, splină. Compuşii amoniacali volatili formează cu acidul clorhidric concentrat vapori de clorură de amoniu sub formă de nouraş. Această reacţie poate fi folosită la necropsie pentru diagnosticarea uremiei.

P i e l e a e de culoare cenuşiu-pământie ca consecinţă a acumulării u r o c r o m u l u i. Uneori, îndeosebi pe faţă, ea pare a fi pudrată cu o pulbere alburie (cloruri, cristale de uree şi acid uric), fenomen condiţionat de hipersecreţia glandelor sudoripare. Adesea pe piele se constată *erupţie şi hemoragii* ca expresie a diatezei hemoragice. Se observă *laringită, traheită, pneumonie uremică,* care de cele mai multe ori are un caracter fibrino-necrotic şi fibrino-hemoragic. Deosebit de caracteristic este edemul uremic al plămânilor. Se întâlnesc frecvent *faringita. gastrita. enterocolita* cu caracter cataral, fibrinos sau fibrino-hemoragic. În ficat apare *distrofia grasă.*

Foarte des se depistează *pericardita* seroasă, sero-fibrinoasă sau fibrinoasă, *miocardita uremică,* mai rar – *endocardita verucoasă.* E posibilă dezvoltarea *pleureziei şi peritonitei uremice.* E n c e f a l u l în uremie e palid şi edemaţiat, uneori cu focare de *ramolisment* şi *hemoragii.* Splina e mărită, amintind-o pe cea septicemică.

Uremia se dezvoltă nu numai în insuficienţa renală cronică, dar şi în cea acută. Se observă de asemenea în eclampsie (uremie eclamptică) şi clorohidropenie (uremie clorohidropenică).

În legătură cu aplicarea hemodializei de reglare insuficienţa renală cronică se poate prelungi ani de-a rândul; totodată bolnavii se află în stare de *suburemie cronică.* În astfel de cazuri anatomia patologică a uremiei este cu totul alta. Modificările exsudativ necrotice trec pe planul doi. Domină leziunile metabolice (necroze ale miocardului), inflamaţia productivă (pericardită adezivă, obliterarea cavităţii pericardului), modificările oaselor (osteoporoză, osteoscleroză, amiloidoză) şi ale sistemului endocrin (hiperplazia de adaptare a glandelor paratiroide). Atrofia şi scleroza rinichilor atinge proporţii exagerate (ambii rinichi au o masă de 15-20 g şi se depistează doar la un examen minuţios).

TUMORILE RINICHILOR

Din tumorile epiteliale ale rinichilor fac parte: *adenomul* (cu celule întunecate, clare, acidofil) şi *carcinomul nefrocelular (hipernefroid)* (cu celule clare, granulare, adenocarcinom, pseudosarcomatos, mixt-celular), precum şi *nefroblastomul* sau *tumoarea Wilms* (vezi *Tumorile glandelor exo- şi endocrine, precum şi ale învelişurilor epiteliale şi Boli de copii).* Cancerul nefrocelular constituie 90% din toate tumorile renale la adulţi, iar nefroblastomul – 20% din toate tumorile maligne la copii.

Tumorile mezenchimale ale rinichilor se întâlnesc rar: acestea sunt tumori benigne şi maligne din ţesut conjunctiv şi muscular, din vase sanguine şi limfatice.

Un grup mare îl constituie **tumorile bazinetelor renale,** deşi ele se întâlnesc mult mai rar, decât tumorile rinichilor. Cele mai frecvente tumori benigne ale bazinetelor sunt *papilomul din epiteliul de tranziţie,* care poate fi solitar şi multiplu. El adesea se exulcerează, generând hematuria, dar nu invadează peretele bazinetului.

Cancerul bazinetului se întâlneşte mai frecvent ca papilomul. După structura histologică el poate fi tranziţiocelular, pavimentos şi glandular (adenocarcinom). Mai des se întâlneşte cancerul tranziţiocelular. El are structură papilară, adesea este predispus necrozei şi se exulcerează, din care cauză se dezvoltă inflamaţia. Tumoarea invadează p e r e t e l e b a z i n e t u l u i, se extinde pe ţesutul celular circumiacent, pe u t e r şi v e z i c a u r i n a r ă (matastazare prin implantare), ceea ce consti-

tuie o particularitate a cancerului bazinetal. Metastazele se depistează în ganglionii limfatici paraaortali, ficat, rinichiul contralateral, plămâni, encefal.

Cancerul pavimentos al bazinetului se dezvoltă mai frecvent din focarele de leucoplazie, iar adenocarcinoamele din focarele de metaplazie glandulară a epiteliului de tranziție.

AFECȚIUNILE ORGANELOR GENITALE ȘI ALE GLANDEI MAMARE

Afecțiunile organelor genitale și ale glandei mamare se divid în dishormonale, inflamatorii și tumorale. La evaluarea modificărilor, depistate în organele genitale și glanda mamară, se va ține cont de vârsta bolnavilor.

AFECȚIUNILE DISHORMONALE ALE ORGANELOR GENITALE ȘI ALE GLANDEI MAMARE

Din *afecțiunile dishormonale* ale organelor genitale și ale glandei mamare fac parte hiperpalzia nodulară și adenomul prostatei, hiperplazia glandulară a endometrului, endocervicoza, adenomatoza și polipii colului uterin, displazia benignă a glandei mamare.

Hiperplazia nodulară și adenomul prostatei (prostatopatia dishormonală hiperplastică) se observă la 95% de bărbați trecuți de 70 de ani. Glanda e mărită, moale-elastică, uneori mamelonată. Deosebit de mult se mărește porțiunea (lobul) mediană a glandei, care proemină în lumenul vezicii urinare, ceea ce îngreunează eliminarea urinei. Pe secțiune glanda mărită pare a fi constituită din noduli separați, delimitați prin straturi intermediare de țesut conjunctiv.

După s t r u c t u r a h i s t o l o g i c ă se disting formele glandulară (adenomatoasă), mio-fibroasă (stromală) și mixtă de hiperplazie nodulară.

Hiperplazia glandulară se caracterizează prin creșterea elementelor glandulare, totodată dimensiunile lobulilor și numărul elementelor, constituente din ei, variază considerabil. *Hiperpalzia miofibroasă (stromală)* se caracterizează prin apariția unui număr impunător de fibre musculare netede, printre care se depistează elemente glandulare atrofice, aspectul lobular al glandei se dereglează. În *forma mixtă* de prostatopatie se combină dereglările tisulare, caracteristice pentru primele două forme, concomitent apar adesea formațiuni chistice de retenție.

Adenomul prostatei nu are anumite particularități histologice.

C o m p l i c a ț i i ale prostatopatiei dishormonale hiperplazice sunt compresiunea și deformarea uretrei și a colului vezicii urinare, din care cauză eliminarea urinei devine dificilă. Peretele vezicii urinare este supus hipertrofiei compensatoare. Însă această compensare este insuficientă, în vezică se acumulează surplus de urină, ia naștere infecția secundară, apare *cistita, pielita* și *pielonefrita ascendentă*. Dacă inflamația capătă un caracter purulent se poate dezvolta *sepsisul urogen (urosepsis)*.

Hiperplazia glandulară a endometriului este o boală destul de răspândită, condiționată de tulburările balanței hormonale și de pătrunderea în organism a unei cantități excesive de foliculină sau hormon al corpului galben (progesteron). Suferă cu predilecție femeile mature și de vârstă înaintată, uneori în caz de tumori ovariene, însoțite de hiperproducție de hormoni estrogeni, precum și în caz de disfuncție hormonală a ovarelor. Boala este însoțită de metroragii.

Mucoasa uterului în hiperplazia glandulară are un aspect caracteristic: e îngroşată considerabil, cu excrescente polipoase. La examenul microscopic al raclatului uterin mucoasa corespunde fazei de proliferare prelungită în timp, care a căpătat un caracter patologic ca urmare a secreţiei excesive de estrogeni: glandele au o formă alungită, sunt sinuoase, în formă de ferăstrău sau tirbuşon. Concomitent se observă o proliferare slabă a stromei şi hiperplazia celulelor ei. În cazurile, când se formează chisturi glandulare, hiperplazia este numită *glandulo-chistică (sau chistică)*, la apariţia semnelor de atipie – *hiperplazia atipică.*

Pe fondul hiperplaziei glandulare se pot dezvolta modificări inflamatorii ale mucoasei cu evoluţie în scleroză precum şi cancerul corpului uterin, de aceea hiperplazia glandulară a endometrului este considerată ca o *stare precanceroasă a uterului.*

Endocervicoza reprezintă o aglomerare de glande în grosimea porţiunii vaginale a colului uterin cu modificarea stratului epitelial ce le tapetează. Se distinge endocervicoză proliferativă, simplă şi în curs de vindecare, care sunt considerate drept stadii ale acesteia. Pentru *endocervicoza proliferativă* e caracteristică neoformarea structurilor glandulare, care se dezvoltă din elementele cambiale ale epiteliului prismatic din canalul cervical (se poate diferenţia atât epiteliu glandular, cât şi pavimentos). În *endocervicoza simplă* glandele nu au semne de neoformaţiune. Pentru *endocervicoza în curs de vindecare* e tipică pătrunderea în glande a epiteliului pavimentos, care îl substituie pe cel prismatic.

Adenomatoza colului uterin prezintă aglomerarea formaţiunilor glandulare, tapetate cu un strat de epiteliul cubic, sub epiteliul de înveliş al porţiunii lui vaginale.

Polipii colului uterin se formează mai ales în canal, mai rar în porţiunea vaginală. Sunt constituiţi din epiteliu prismatic mucogenic.

Endocervicoza, adenomatoza şi polipii colului uterin sunt consideraţi drept *stări precanceroase.*

Displazia benignă a glandei mamare (sinonime: mastopatie, boala fibro-chistică) se caracterizează prin dereglarea diferenţierii epiteliului, atipia lui, dereglarea histostructurii, dar fără invadarea membranei bazale şi cu posibilitatea retrogradării. Dezvoltarea ei ţine de tulburarea balanţei estrogenilor.

Se disting două forme principale de mastopatie: neproliferativă şi proliferativă.

Forma neproliferativă este reprezentată de proliferarea ţesutului conjunctiv dens cu sectoare de hialinoză, în care sunt incluşi lobuli atrofici şi ductuli chistic dilataţi. Ductulii şi chisturile sunt tapetate cu epiteliu atrofic sau înalt (apocrinizat), care formează pe alocuri proliferări papilifere. Microscopic acesta este un nodul (noduli) consistent alburiu *(mastopatie fibroasă)* sau un nodul (noduli) de ţesut albicios cu chisturi *(mastopatie fibro-chistică)*, mai frecvent în una din glandele mamare.

Forma proliferativă se caracterizează prin proliferarea epiteliului, mioepiteliului sau prin hiperplazia sinergică a epiteliului şi a ţesutului conjunctiv (fig. 236, p.428). Varietăţi ale acestei forme de mastopaţie sunt adenoza (mazoplazie), proliferările epiteliului intraductal şi lobular, adenoza sclerozantă (fibrozantă). *Adenoza (mazoplazia)* se caracterizează prin mărirea dimensiunilor lobulilor în legătură cu proliferarea epiteliu-

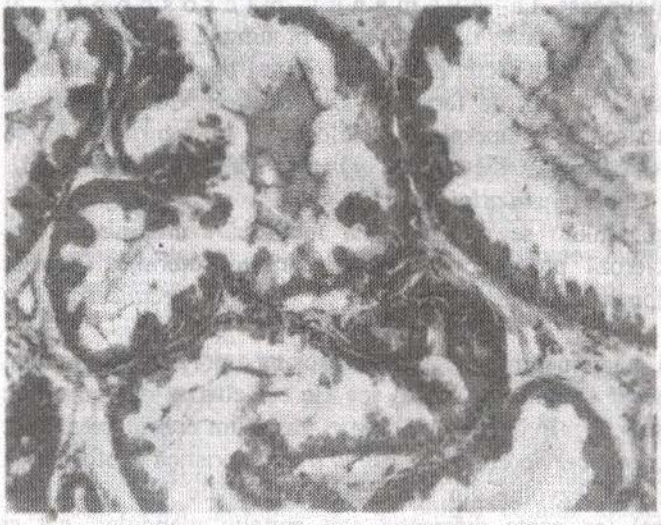


Fig. 236. Displazie benignă a glandei mamare (forma proliferativă).

lui glandular, totodată planul structural al lobulilor persistă. Pe alocuri proliferează nu numai epiteliul, dar şi mioepiteliul; în sectoarele terminale ale lobulilor apar microchisturi, porţiuni de scleroză. *Proliferările epiteliului ductal şi lobular* duc la formarea unor structuri de tip solid, adenomatos şi cribros, concomitent proliferează ţesutul conjunctiv. În *adenoza sclerozantă (fibrozantă)* semnul principal este proliferarea mioepiteliului. Apar microfocare, constituite din aglomerări de celule mioepiteliale alungite, printre care se pun în evidenţă tubi epiteliali mici. Ulterior se asociază scleroza şi hialinoza ţesutului glandular.

Displazii benigne ale glandei mamare sunt considerate *ginecomastia* (din grec. *gyne* – femeie şi *mastos* – sân) – maladie, caracterizată prin mărirea la bărbaţi a glandelor mamare şi apariţia în ele a unor focare indurative. Microscopic se relevă o structură juvenilă a glandelor mamare, ductuli dilataţi cu proliferarea epiteliului, care formează papile. Uneori apar structuri solide şi cribroase, tipice mastopatiei proliferative. La bolnavii de ginecomastie pot apărea semne de *feminizare*.

Pe fondul displaziilor benigne ale glandei mamare adesea se dezvoltă cancerul, de aceea ele sunt considerate *stări precanceroase*.

AFECŢIUNILE INFLAMATORII ALE ORGANELOR GENITALE ŞI ALE GLANDEI MAMARE

Procesele inflamatorii din organele genitale de cele mai multe ori sunt o manifestare a unei boli principale, de exemplu, a tuberculozei, sifilisului, blenoragiei. Cea mai mare importanţă o are inflamaţia endometrului (endometrita), inflamaţia glandei mamare (mastita), inflamaţia testiculului (orhita) şi inflamaţia prostatei (prostatita).

Endometrita poate fi acută şi cronică.

Endometrita acută adesea apare după naştere sau avort şi este cauzată de diverse microorganisme (stafilococi, streptococi, bacterii anaerobe, bacilul coli). Mucoasa se acoperă cu un depozit purulent sau putrid de culoare roşie-cenuşie. La propagarea procesului inflamator pe vasele miometrului se dezvoltă *metrita purulentă şi tromboflebita*.

În endometrita cronică se observă tabloul unui catar cronic al mucoasei uterine cu o secreție muco-purulentă sau purulentă, uneori abundentă (leucoree – *fluor albus*). Mucoasa e hiperemiată, infiltrată cu diverse celule, printre care predomină celulele limfoide, plasmatice, neutrofile. Epiteliul glandular se află în stare de descuamare și proliferare accentuată. În caz de evoluție îndelungată a endometritei se observă atrofia glandelor, fibroza stromei mucoasei, infiltrația ei cu celule limfoide – *endometrită atrofică.* Ca urmare a compresiunii canalelor excretoare ale glandelor conținutul lor se condensează, se formează chisturi *(endometrită chistică).*

Dacă mucoasa, ca rezultat al inflamației cronice, se supune hiperplaziei, avem *endometrită hipertrofică;* în astfel de cazuri diagnosticul ei diferențial cu hiperplazia glanduiară a endometrului este dificil.

Mastita. Prezintă o inflamație a glandei mamare și poate fi acută și cronică.

Mastita acută purulentă (flegmonoasă) se întâlnește mai frecvent la femei în perioada de lăuzie și e cauzată de stafilococ. *Mastita cronică* în majoritatea cazurilor este o consecință a celei acute și are un caracter purulent.

Orhita este inflamația testiculului și poate fi acută și cronică.

Orhita acută este de obicei, complicație a unor infecții (tifosuri, scarlatină, malarie, blenoragie), îndeosebi a parotiditei epidemice (în 20-30 % de cazuri). De obicei se dezvoltă inflamația purulentă; în parotidita epidemică – inflamația interstițială difuză cu predominarea în infiltrat a limfocitelor.

Orhita cronică poate fi atât urmare a celei acute, cât și manifestare a unei infecții cronice (tuberculoză, sifilis, actinomicoză) sau a traumatismului testiculului. În dezvoltarea ei pot participa mecanismele autoimune *(orhită autoimună).* Se caracterizează prin inflamație cronică difuză sau granulomatoasă; la pătrunderea spermatozoizilor în stroma testiculară se formează *granuloame spermatozoale* specifice.

Sfârșitul orhitei, îndeosebi a celei cronice, este defavorabil (sterilitate).

Prostatita – inflamația prostatei – este o boală destul de frecventă la bărbați în perioada vieții sexuale active. Se distinge prostatită acută și cronică.

Prostatită acută, cauzată de cele mai multe ori de flora cocică, morfologic e reprezentată de trei forme – catarală, foliculară și parenchimatoasă, care pot fi analizate ca stadii ale procesului acut. În *forma catarală* ia naștere un catar purulent al ductulilor glandelor prostatice, hiperemia vaselor și edemul interstițiului glandular. Această formă trece de obicei în cea *foliculară,* în care la modificările ductulilor se asociază focare de infiltrație inflamatorie a glandelor. În *forma parenchimatoasă* infiltrația leucocitară devine difuză; apar abcese și focare de granulații.

În *prostatita cronică,* provocată de diferite infecții (gonococ, tricomonade, hlamidii, micoplasmă, micobacterii, fungi), predomină infiltrația limfohistiocitară a stromei glandei; pot apărea granuloame.

Atrofia glandelor se combină cu proliferarea și metaplazia epiteliului ductulilor, ca rezultat apar structuri cribroase și papilifere.

Complicație a prostatitei, îndeosebi a celei cronice, este infecția recidivantă a căilor urinare.

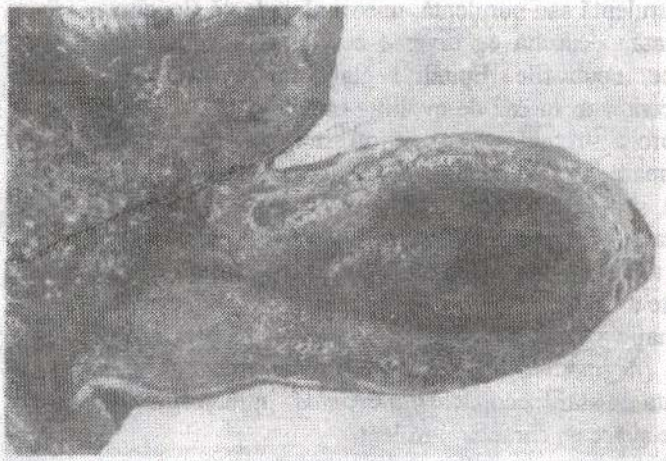


Fig. 237. Cancer al porţiunii vaginale a colului uterin.

TUMORILE ORGANELOR GENITALE ŞI ALE GLANDEI MAMARE

Tumorile organelor genitale şi ale glandei mamare sunt extrem de diverse. Ele pot fi epiteliale şi mezenchimale, benigne şi maligne, multe având un caracter specific.

Cancerul uterin. Printre tumorile maligne ale organelor genitale feminine cancerul uterin ocupă al doilea loc după cancerul mamar. Se distinge cancerul colului şi cancerul corpului uterin.

Cancerul colului uterin se întâlneşte mai des decât cel al corpului uterin. S-a constatat, că cancerul cervical este precedat de stări precanceroase, aşa ca *endocervicozele şi modificările precanceroase* sub formă de *displazie gravă* a epiteliului porţiunii vaginale a colului uterin. Cancerul colului uterin poate fi neinvaziv (cancer in situ) şi invaziv. Se deosebeşte cancerul porţiunii vaginale a colului uterin şi cancerul canalului cervical. Cancerul porţiunii vaginale de obicei creşte exofit, în cavitatea vaginului, exulcerează devreme (fig.237). În peretele colului şi în ţesuturile circumiacente creşte mai rar. Cancerul canalului cervical are de regulă o creştere endofită. El invadează colul, ţesutul celular circumiacent şi infiltrează pereţii vezicii urinare şi a rectului. La exulcerarea lui se formează fistule (anastomoze) vezico-vaginale şi recto-vaginale.

După structura histologică cancerul colului uterin poate fi *scuamocelular, glandular (adenogen) şi adenoscuamos*. Fiecare din formele menţionate poate avea divers grad de diferenţiere. Se mai deosebeşte *adenocarcinomul endometrioid* al colului uterin.

Metastazele în cancerul colului uterin apar devreme şi se răspândesc în primul rând pe cale limfatică în ganglionii limfatici ai micului bazin, în cei inghinali şi retroperitoneali; mai târziu apar şi metastaze hematogene.

Cancerul corpului uterin se observă mai ales la femeile trecute de 50 ani. Dezvoltarea cancerului de corp uterin este favorizată de tulburările balanţei hormonale (conţinutul de estrogeni), ceea ce condiţionează modificări hiperplazice din partea epiteliului endometrial, care duc la degenerare malignă. Apariţia cancerului este precedată de modificări precanceroase, din care fac parte hiperplazia şi polipii endometrului.

Cancerul corpului uterin reprezintă adesea proliferări exofite cu aspect de conopidă sau polip cu o bază lată (creştere exofită). Tumoarea poate ocupa toată cavitatea uterului, supunându-se necrozei şi exulcerării. Creşterea endofită se observă rar.

H i s t o l o g i c cancerul corpului uterin are structura adenocarcinomului, care poate fi înalt-, moderat- şi slab diferenţiat; cancerul nediferenţiat se întâlneşte rar.

M e t a s t a z e l e în cancerul uterin apar în primul rând în ganglionii limfatici din micul bazin; metastazele hematogene sunt rare.

Tumori uterine maligne sunt de asemenea *corioepiteliomul* (vezi *Tumorile glandelor exocrine şi ale învelişurilor epiteliale).*

Cancerul ovarelor. Printre tumorile organelor genitale feminine cancerul ovarian ocupă locul doi după cancerul uterin. El se poate dezvolta din componentele normale ale ovarului (mezoteliul de înveliş, ovulul şi derivaţii lui, celulele granuloase), din formaţiunile lui rudimentare (cancerul rinichiului primar sau canalul Wolff), precum şi din rudimente. Însă majoritatea tumorilor canceroase ale ovarelor sunt rezultatul malignizării tumorilor benigne epiteliale seroase şi mucinoase. Cancerul ovarian are de obicei aspectul unui nodul mamelonat de dimensiuni diferite. Se au în vedere *tumorile maligne seroase şi pseudomucinoase* (vezi *Tumorile glandelor exocrine* şi *ale învelişurilor epiteliale).*

M e t a s t a z e l e tumorii pot fi limfo- şi hematogene cu localizare în ganglionii limfatici, pe peritoneu şi în organele interne.

Cancerul glandei mamare ocupă primul loc printre toate neoformaţiunile maligne la femei. În majoritatea cazurilor cancerul mamar se dezvoltă pe fondul modificărilor precanceroase: *displazia benignă a glandei mamare* şi *papiloamele intraductale.*

Forme macroscopice ale cancerului glandelor mamare sunt cea nodulară şi difuză, precum şi cancerul mamelonului şi al areolei mamare (boala Paget a glandei mamare). Pentru *cancerul nodular* e caracteristică prezenţa nodulului cu un diametru de până la câţiva centimetri. Uneori nodulul e dens, străbătut de straturi intermediare de ţesut albicios, care pătrund în ţesutul celuloadipos circumiacent, dar poate fi şi flasc, suculent, pe secţiune uşor necrozabil. *Cancerul difuz* ocupă o bună parte din glandă, limitele tumorii fiind slab conturate (fig. 238, p.432). Cancerul poate invada pielea, formând pe suprafaţa ei o formaţiune fungoidă în curs de necrozare – o *ulceraţie canceroasă.*

Tumoarea se poate extinde şi pe toată suprafaţa glandei mamare, acoperind-o cu o carapace consistentă (c a n c e r "în c u i r a s ă", vezi fig. 238).

După structura histologică se disting următoarele tipuri de cancer mamar: 1) neinfiltrant: intralobular şi intraductal; 2) infiltrant.

Cancerul neinfiltrant (neinvaziv) al glandei mamare poate fi i n t r a l o b u l a r (carcinom lobular in situ, vezi fig. 109) şi i n t r a d u c t a l (carcinom ductal in situ, vezi fig. 110).

Carcinomul infiltrant (invaziv) se caracterizează printr-un grad diferit de atipie tisulară şi celulară ceea ce a permis de a distinge diferite grade de malignitate ale acestuia. La acest tip de cancer se referă, în special, *carcinomul infiltrant ductal şi lobular,* care de obicei are structură de schir, precum şi *boala Paget* (vezi *Tumorile glandelor exocrine* şi ale *învelişurilor epiteliale).*

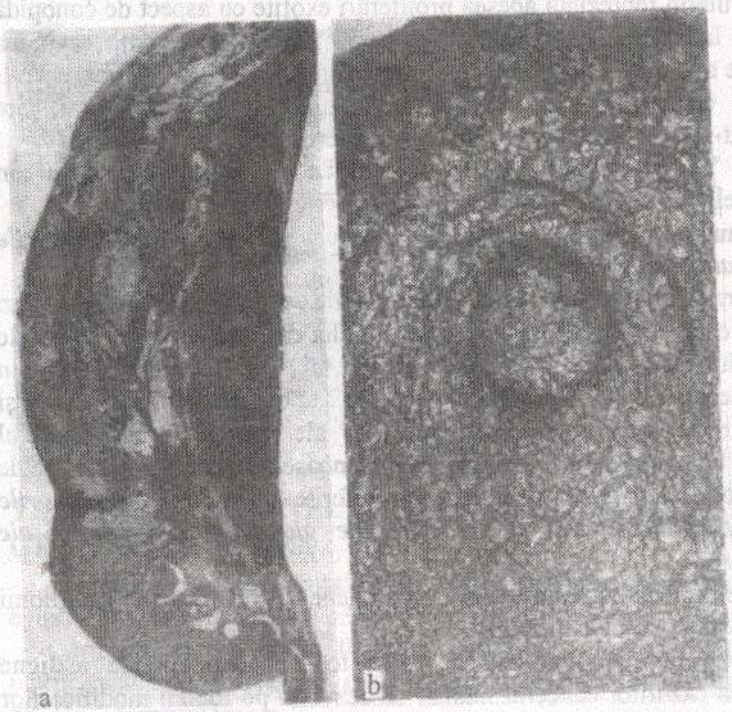


Fig. 238. Cancer al glandei mamare.
a – difuz; b – "în cuirasă".

R ă s p â n d i r e a cancerului mamar e legată de invadarea ţesuturilor moi ale glandelor mamare. M e t a s t a z e l e l i m f o g e n e apar în ganglionii limfatici regionali: axilari, toracici anteriori, subclaviculari, supraclaviculari, parasternali. M e t a s t a z e l e h e m a t o g e n e se depistează mai frecvent în oase, plămâni, ficat, rinichi. După extirparea cancerului mamar recidivele pot apărea târziu, peste 5–10 ani.

Cancerul prostatei ocupă locul doi printre bolile oncologice la bărbaţi şi se observă la vârstă înaintată. Dezvoltarea cancerului prostatei este favorizată de factori hormonali, mai cu seamă de tulburările secreţiei androgenilor. Adesea dezvoltarea acestui cancer este precedată de *hiperplazia nodulară a prostatei.*

Prostata e mărită în dimensiuni, densă, mamelonată, pe secţiune se observă cordoane fibroase plexiforme, printre care e amplasat ţesutul canceros galben-cenuşiu. Predomină microcarcinomul, clinic asimptomatic, depistat numai la examen microscopic.

M i c r o s c o p i c cancerul prostatei de cele mai multe ori are structură de *adenocarcinom,* mai rar de *cancer nediferenţiat.*

Cancerul prostatei se poate propaga pe organele vecine, invadând de cele mai multe ori pereţii vezicii urinare, rectului, veziculele seminale. Metastazele se pot localiza atât în g a n g l i o n i i l i m f a t i c i ai micului bazin, iliaci şi inghinali, cât şi în organele interne; mai ales în o a s e.

Cancerul testiculelor se întâlneşte rar. Geneza şi structura morfologică sunt extrem de variate. În afară de *seminom,* întâlnit cel mai des, se relevă *cancerul embrionar,* teratoblastomul. În cazuri rare din tumorile teratoide ale testiculului se dezvoltă *corionepiteliomul (corioncarcinomul).* Cancerul testicular nu atinge dimensiuni mari, însă dă metastaze limfogene şi hematogene în diferite organe şi ţesuturi.

Tumorile epididimului, cordonului spermatic şi ale *învelişurilor testiculului* în comparaţie cu tumorile testiculare sunt şi mai rare. Tumorile acestui grup pot fi epiteliale şi neepitelilale, benigne şi maligne. În epididim predomină tumorile epiteliale, în cordonul spermatic şi în învelişurile testiculului – neepiteliale. Printre tumorile acestui grup se întâlneşte *tumoarea adenomatoidă* (mezoteliomul epididimului), *cancerul* epididimului, *mezoteliomul* tunicii vaginale, *sacromul (rabdomiosarcomul juvenil)* cordonului spermatic etc.

AFECŢIUNILE SARCINII ŞI ALE LĂUZIEI

Modificările neurohormonale din timpul sarcinii pot perturba evoluţia ei normală, creând astfel premise pentru apariţia p a t o l o g i e i sarcinii.

La patologia sarcinii se referă: 1) gestoza (toxicoza gravidică), 2) sarcina extrauterină, 3) avortul spontan, 4) naşterea prematură, 5) mola hidatiformă. După naştere sau avort se dezvoltă polipul placentar, corioepiteliomul, infecţia uterină puerperală.

Gestoza (din lat. *gesto* – a purta, a fi gravidă) sau **toxicoza gravidică,** este o noţiune de grup, care întruneşte edemul gravidic, nefropatia, preeclampsia şi eclampsia.

E t i o l o g i a ş i p a t o g e n i a. Cauzele gestozei nu sunt stabilite. Printre numeroasele teorii ale patogeniei (renală, hormonală, coagulogenă, neurogenă etc.) mai argumentată este cea i m u n o l o g i c ă, la baza căreia stă înhibarea recunoaşterii imune de către mamă a antigenilor fătului la dereglarea proprietăţilor de barieră ale placentei. Recunoaşterea imună insuficientă de către mamă a antigenilor fătului şi elaborarea insuficientă a factorilor supresori (T–supresori, anticorpi de blocare ş.a.), ţine de homozigotismul relativ al gravidei, soţului şi fătului după antigenii–D de histocompatibilitate. Insuficienţa factorilor supresori generează declanşarea reacţiilor imunocelulare şi imunocomplexe. Complexele imune apar nu numai în sângele gravidelor, dar şi în vasele placentei, modificările căreia amintesc reacţia de respingere a transplantului. Reacţiile imunocomplexe condiţionează în gestoză şi leziunile unor organe interne, în special a rinichilor (nefropatia gravidică). Creşte brusc sensibilitatea faţă de angiotensină, ceea ce duce la angiospasm generalizat şi hipertensiune arterială.

Un rol important în patogenia gestozei revine dereglărilor coagulabilităţii sângelui, condiţionate în mare măsură de eliminarea de către placentă a tromboplastinei. Se dezvoltă sindromul coagulării intravasculare diseminate (sindromul CID), deosebit de bine exprimat în eclampsie.

Eclampsia e una din cele mai importante şi periculoase din punct de vedere clinic manifestări ale toxicozei gravidice ce se dezvoltă în a doua jumătate a sarcinii (toxicoză gravidică tardivă), mai rar – în naşteri şi perioada de lăuzie.

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă a e c l a m p s i e i. Modificările sunt reprezentate de *tromboza diseminată a vaselor mici, multiple necroze şi hemoragii mici* în organele interne. La necropsie sunt relevate edeme, icter, modificări pronunţate din partea encefalului, plămânilor, cordului, ficatului şi rinichilor. În e n c e f a l se depistează edem, trombi în vasele mici, hemoragii, mai frecvent în nucleii subcorticali, în p l ă m â n i – edem şi pneumonie hemoragică confluentă, în c o r d

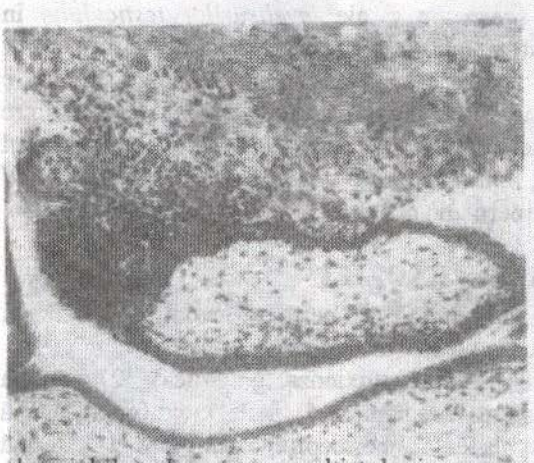


Fig. 239. Sarcină extrauterină tubară. Proliferarea vilozităţilor coriale în peretele şi lumenul trompei. – trombi în vase, necroze focale ale miocardului şi hemoragii. F i c a t u l e mărit, pestriţ, cu multiple hemoragii. La examen microscopic se pun în evidenţă trombi în vasele mici, hemoragii şi focare de necroză. R i n i c h i i sunt măriţi, flasci, stratul cortical tumefiat, pestriţ, cel medular – puternic hiperemiat. Uneori se relevă necroze simetrice ale stratului cortical al rinichilor. La examen histologic se constată tromboza diseminată şi necroza fibrinoidă a vaselor mici, distrofia şi necroza epiteliului tubilor porţiunii principale a nefronului, hemoragii în ţesutul interstiţial, îndeosebi la nivelul piramidelor.

Moartea survine prin insuficienţă hepatică sau renală, precum şi din cauza sindromului CDI şi a hemoragiilor în organele de importanţă vitală.

Sarcina extrauterină prezintă dezvoltarea fătului în afara cavităţii uterine: în t r o m p ă (sarcina tubară), în o v a r (sarcină ovariană) sau în c a v i t a t e a a b d o m i n a l ă (sarcina abdominală sau peritoneală). Cel mai des se întâlneşte sarcina tubară. Sarcina extrauterină este cauzată de acele modificări din trompele uterine, care împiedică deplasarea prin ele a oului fecundat (inflamaţie cronică, anomalii congenitale, tumori etc.).

Sarcina tubară se observă de regulă în una din trompe. Dacă implantarea şi dezvoltarea oului are loc în extremitatea abdominală a trompei sarcina este numită t u b a r ă a m p u l a r ă, dacă în extremitatea uterină a trompei (regiunea istmului) – sarcină t u b a r ă i n t e r s t i ţ i a l ă. În timpul creşterii oul fetal poate rupe trompa încorporându-se între foiţele ligamentului lat; astfel ia naştere *sarcina extrauterină interligamentară.*

În sarcina tubară în mucoasa trompei, acolo unde se implantează şi se formează embrionul, se dezvoltă reacţia deciduală, caracterizată prin apariţia în mucoasă şi peretele trompei a celulelor deciduale clare şi de dimensiuni mari. În mucoasă apare şi tunica corială a fătului, iar vilozităţile corionului pătrund în stratul muscular şi vasele acestuia, distrugând elementele tisulare ale trompei (fig.239). În legătură cu aceasta în primele luni de sarcină tubară pot apărea hemoragii intratubare şi detaşarea fătului în lumenul trompei – *avort tubar incomplet.* Fătul mort şi membranele fetale, îmbibate cu sânge, sunt expulzate prin extremitatea fimbrială în cavitatea abdominală – *avort tubar complet.*

Sunt posibile *ruptura peretelui trompei* şi *hemoragia* în cavitatea abdominală, fenomene ce pot provoca moartea femeii. În caz de ruptură a trompei fătul poate nimeri în cavitatea abdominală, unde moare şi se mumifică (făt papiroceu) sau se petrifică (litopedion); rar se dezvoltă *sarcina abdominală secundară.*

În caz de *salpingectomie cu ou fetal* diagnosticul de sarcină extrauterină se pune la depistarea *vilozităților coriale* și a *celulelor deciduale*, ne mai vorbind de elementele fătului. În endometru (raclat uterin) de asemenea se constată *reacție deciduală*.

Avortul spontan și nașterea prematură reprezintă o întrerupere a sarcinii, produsă în termeni diferiți. Întreruperea sarcinii și eliminarea fătului din uter mai devreme de 14 săptămâni de la momentul conceperii este calificată ca avort, în termeni de la 14 până la 28 săptămâni – *avort tardiv*, de la 28 până la 37 săptămâni – *naștere prematură*.

În avortul spontan din uter este expulzat oul fetal în întregime (fătul și membranele), care poate fi integru sau lezat, cu cheaguri de sânge. În nașterile premature se naște mai întâi fătul și apoi membranele cu placenta. La examenul histologic al fragmentelor din oul fetal, eliminate de sine stătător sau extrase prin chiuretaj (raclaj uterin), se depistează membranele fătului, vilozități coriale și țesut decidual. Adesea avortul are loc la moartea fătului din cauza nidației incomplete a oului fetal în endometru, instabilității mucoasei, în prezența hemoragiilor, tumorii etc.

Avortul provocat se efectuează după indicații terapeutice în instituții medicale. Avortul efectuat în condiții antisanitare, extraspitalicești, poate fi cauza infecției uterine, dezvoltării sepsisului; el poate fi subiectul dezbaterii judiciare (avort criminal).

Mola hidatiformă *(mola hydatidosa)* reprezintă o placentă cu degenerare hidropică și chistică a vilozităților coriale, proces însoțit de proliferarea epiteliului și a sincițiului vilozităților, creșterea bruscă a numărului lor și transformarea într-un conglomerat de chisturi, care amintesc un ciorchine de poamă (fătul în acest caz moare). Se întâlnește mai ales la femeile tinere. În caz de infiltrare a vilozităților în straturile profunde ale uterului, îndeosebi în vene, iar uneori și de infiltrare totală a peretelui uterin mola hidatiformă este numită *disecantă*. În astfel de cazuri e posibilă embolia placentară a vaselor pulmonare. Cauza molei hidatiforme nu este cunoscută, presupunându-se că ea apare din cauza tulburării funcției hormonale a ovarelor, în care adesea se observă chisturi foliculare. Mola hidatiformă se poate complica prin *corioepiteliom* (vezi *Tumorile glandelor exocrine și ale învelișurilor epiteliale*). În ultimul timp mola hidatiformă, mola hidatiformă disecantă și corioepiteliomul sunt reunite sub noțiunea de *"boală trofoblastică"*.

Polipul placentar se formează în endometru pe locul fragmentelor restante de placentă după nașteri sau avort. Polipul este constituit din vilozități, chiaguri de fibrină, țesut decidual, supuse organizării; în uter apare o arie conjunctivă. Polipul placentar împiedică involuția postnatală a uterului, menține inflamația în mucoasă și servește drept cauză a hemoragiilor.

Infecția uterină puerperală este o complicație foarte periculoasă a lăuziei provocată de streptococ, stafilococ și bacilul coli. Infectarea uterului duce la *endometrită purulentă*, decelată la naștere sau după naștere. Infecția puerperală apare pe cale exogenă (nerespectarea regulilor asepsiei) sau endogenă (recrudescența în timpul nașterii a unei infecții preexistente). În cazurile deosebit de grave endometrita poate deveni septică. Suprafața internă a uterului capătă o culoare cenușie-spălăcită, fiind acoperită cu un depozit purulent. Infecția se răspândește pe traectul vaselor limfatice și a venelor (limfogen și hematogen), se dezvoltă limfangite, flebite și tromboflebite. La endometrită se asociază *metrita și perimetrita*, ceea ce duce la peritonită. Ca urmare a acestor procese uterul se transformă într-un focar septic, ce determină generalizarea infecției.

AFECȚIUNILE GLANDELOR ENDOCRINE

În sistemul endocrin există o corelație reciprocă strânsă dintre glandele periferice și hipofiză, hormonii stimulanți ai căreia coordonează funcția întregului sistem. Hipofiza la rândul său, se află sub influența sistemului nervos central, și, în primul rând, a hipotalamusului, în anumită măsură și a epifizei. Sistemul endocrin este legat de sistemul imun prin timus. Astfel, putem vorbi despre un *sistem de reglare neuro-endocrino-imun*, care asigură homeostaza. Din sistemul endocrin face parte și *sistemul endocrin difuz –sistemul APUD*, dispersat în multe organe și țesuturi. Leziunea uneia din glandele endocrine, îndeosebi a hipofizei, induce remanieri structurale și funcționale din partea altor glande. În caz de leziune simultană și clinic pronunțată a mai multor glande endocrine avem o *endocrinopatie pluriglandulară*.

Bolile sistemului endocrin pot fi *congenitale* sau *dobândite*. Ele sunt provocate de procesele patologice din SNC, tulburările reglării hipotalamo-hipofizare, dezvoltarea proceselor autoimune sau tumorale; se manifestă prin *hiperfuncția*, *hipofuncția* sau *disfuncția* uneia din glande sau al unui grup de glande. *Remanierea structurală* a glandelor endocrine își găsește expresia în procese distrofice, atrofice, displazice (hiper- și hipoplazice) și sclerotice, precum și în dezvoltarea tumorilor.

HIPOFIZA

Dereglările hipofizei pot fi cauzate de tumorile ei, leziunea autoimună, inflamație, necroză (infarct ischemic) sau se dezvoltă ca urmare a leziunii hipotalamusului sau a altor sectoare ale sistemului nervos central. De aceea într-un șir de cazuri putem vorbi despre afecțiuni cerebro (hipotalamo) - hipofizare. Cele mai importante sunt: 1) acromegalia; 2) nanismul hipofizar; 3) caşexia cerebro-hipofizară; 4) boala Itenco-Cushing; 5) distrofia adipozogenitală; 6) diabetul insipid; 7) tumorile hipofizei.

Acromegalia. Cauza dezvoltării acestei boli sunt tulburările hipotalamo-hipofizare sau adenomul somatotrop (de obicei, eozinofil) al hipofizei, mai rar – adenocarcinomul hipofizei anterioare. Abundența de hormon somatotrop stimulează creșterea țesuturilor, mai cu seamă a derivatelor mezenchimului: țesutului conjunctiv, cartilaginos, osos, precum și a parenchimului și stromei organelor interne (cordului, ficatului, rinichilor) etc. Deosebit de vădită este creșterea dimensiunilor nasului, buzelor, urechilor, regiunilor supraorbitale, maxilarului inferior, oaselor și a labei picioarelor. Creșterea oaselor se combină cu restructurarea lor, renovarea osteogenezei encondrale. Dacă boala se dezvoltă la vârstă tânără, apare tabloul g i g a n t i s m u l u i. Acromegalia este completată de modificări ale altor glande endocrine: gușă, atrofia aparatului insular, hiperplazia timusului și a epifizei, stratului cortical al suprarenalelor, atrofia glandelor sexuale. Aceste modificări au manifestări clinice caracteristice.

Nanismul hipofiziar se întâlnește în hipoplazia congenitală a hipofizei sau la distrugerea țesutului ei în copilărie (inflamație, necroză). La bolnavi se observă o întârziere generală în creștere cu menținerea proporționalității corpului, organele sexuale, de regulă, fiind subdezvoltate.

Caşexia cerebro-hipofizară (boala Simmonds) se manifestă printr-o caşexie progresivă, atrofie a organelor interne, hipofuncție a glandelor sexuale. Sunt afectate mai ales femeile tinere și lăuzele. În hipofiză, îndeosebi în lobul anterior, se depistează focare de necroză, cauzate de embolia vaselor, sau cicatrice pe locul acestor focare.

Deseori distrugerea hipofizei anterioare ține de un proces sifilitic, tuberculos sau tumoral. În afara modificărilor din partea hipofizei se observă modificări distrofice sau inflamatorii în diencefal. Uneori modificările din encefal prevalează asupra celor din hipofiză: deci avem o caşexie cerebrală.

Boala Itenko-Cushing este cauzată de tulburările hipotalamice sau de adenomul adrenocorticotrop (de obicei bazofil), mai rar de adenocarcinomul hipofizei anterioare. Grație hipersecreției ACTH-lui are loc hiperplazia bilaterală a stratului cortical al suprarenalelor cu o sinteză excesivă de glicocorticosteroizi, care joacă rolul principal în patogenia bolii. Sunt afectate mai ales femeile, manifestându-se prin obezitate progresivă de tip superior (fața şi trunchiul), hipertensiune arterială, diabet zaharat steroid şi disfuncția ovariană secundară. Se constată şi osteoporoză cu fracturi spontane ale oaselor, hipertricoză şi hirsutism, vergeturi purpurii - cianotice pe pielea de pe coapse şi abdomen. Deseori se constată nefrolitiază şi pielonefrită cronică.

Distrofia adipozogenitală (din lat. *adiposus* – gras şi *genitalis* – sexual) sau **boala Babinski-Frőhlich**. La baza bolii stau modificările patologice din hipofiză şi hipotalamus, cauzate de tumoare sau neuroinfecție. Se caracterizează prin adipozitate progresivă, hipoplazia organelor genitale şi hipofuncția glandelor sexuale. La distrofia adipozogenitală se poate asocia hipotiroidie, insuficiența funcției stratului cortical al suprarenalelor şi diabetul insipid.

Diabetul insipid *(diabetes insipidus)*. Maladia ia naştere în caz de lezare a hipofizei posterioare (tumoare, inflamație, scleroză, traumă). Modificări permanente se înregistrează şi din partea diencefalului. Se constată *extenuarea poliurică insipidă*, cauzată de abolirea funcției hormonului antidiuretic şi pierderea capacității rinichilor de a concentra urina, ceea ce duce la eliminarea unei mari cantități de urină (poliurie) şi la o sete exagerată (polidipsie); pierderea apei şi dereglarea metabolismului mineral generează sechele grave ale diabetului insipid.

Tumorile hipofizei. În majoritatea cazurilor ele sunt hormonalactive (vezi *Tumorile glandelor endocrine*).

SUPRARENALELE

În stratul cortical al *suprarenalelor* se produc mineralocorticosteroizii (aldosteronul), glucocorticosteroizii şi hormonii sexuali, secreția cărora este controlată respectiv de hormonii adrenocorticotrop şi gonadotrop ai hipofizei anterioare. Intensificarea funcției stimulatoare a hipofizei sau dezvoltarea unei tumori hormonalactive a stratului cortical al suprarenalelor duce la hiperfuncția lor, iar diminuarea acestor influențe sau distrugerea stratului cortical al suprarenalelor – la hipofuncție. Secreția hormonilor stratului medular al suprarenalelor este stimulată de sistemul nervos simpatic. Hipofuncția lui este compensată de țesutul cromafin, hiperfuncția fiind condiționată de tumoare (feocromocitom) (vezi *Tumorile glandelor endocrine*).

Boala Addison (în numele medicului englez T.Addison, care a descris această maladie în anul 1849) sau **"boala de bronz"**. Boala este generată de leziunea bilaterală preponderentă a stratului cortical al suprarenalelor şi de abolirea *(acorticism)* sau diminuarea *(hipoadrenocorticism)* elaborării hormonilor lui. Cauza bolii Addison sunt metastazele tumorilor din ambele suprarenale, leziunea lor autoimună *(boala Addison primară)*, amiloidoza (amiloidoza epinefropatică), hemoragiile, necroza în legătură cu

tromboza vaselor, tuberculoza. În unele cazuri boala este condiționată de tulburările din sistemul hipotalamo-hipofizar (reducerea secreției de ACTH sau a corticoliberinei) sau are un caracter ereditar.

În boala Addison se constată hiperpigmentația pielii (melanodermie) și a mucoaselor în legătură cu secreția excesivă de ACTH și de hormon melanostimulator, atrofia miocardului, micșorarea lumenului aortei și a vaselor magistrale. Se relevă hiperplazia de adaptare a celulelor aparatului insular al pancreasului (hipoglicemie), atrofia mucoasei stomacului, îndeosebi a celulelor parietale. Se pune în evidență și hiperplazia țesutului limfoid și a timusului.

Moartea în boala Addison survine din cauza insuficienței suprarenale acute, caşexiei (caşexie suprarenală) sau a insuficienței sistemului cardiovascular.

Tumorile suprarenalelor. Majoritatea lor sunt hormonal-active (vezi *Tumorile glandelor endocrine*).

GLANDA TIROIDĂ

Printre bolile glandei tiroide se disting guşa (struma), tiroiditele și tumorile. Aceste maladii se pot însoți de *hipertireoidism (tireotoxicoză)* sau *hipotiroidism (mixedem)*.

Guşa (struma) este o mărire patologică a tiroidei.

Clasificarea guşei ține cont, pe de o parte, de semnele morfologice, pe de altă parte, de epidemiologia, cauzele, particularitățile funcționale și clinice.

Ținând cont de semnele morfologice distingem după aspectul exterior *guşa difuză, nodulară și difuză-nodulară (mixtă)*, după structura histologică – *coloidă și parenchimatoasă.*

Guşa coloidă e constituită din foliculi de diverse dimensiuni, umpluți cu coloid. În unele cazuri foliculii sunt mari, asemănători unor chisturi, cu epiteliu aplatisat (guşa coloidă macrofoliculară), în altele – mici (guşă coloidă microfoliculară), iar în unele, de rând cu cei mari, se întâlnesc și foliculi mici (guşă coloidă macro-microfoliculară). În guşa coloidală e posibilă proliferarea papiliferă a epiteliului (guşă coloidă proliferativă). Cu timpul în țesutul guşei apar dereglări ale circulației sanguine, focare de necroză și petrificare, de proliferare a țesutului conjunctiv, uneori cu formarea țesutului osos. Guşa coloidă, de obicei, e nodulară, densă pe secțiune.

Guşa parenchimatoasă se caracterizează prin hiperplazia epiteliului folicular, care proliferând formează structuri solide cu mici formațiuni de tip folicular fără coloid sau cu cantități foarte mici ale acestuia. Ea de cele mai multe ori e difuză, cu aspect de țesut cărnos omogen de culoare roză-cenuşie. Sunt posibile combinări de guşă coloidă și parenchimatoasă.

În dependență de epidemiologie, cauze, particularitățile funcționale și clinice se distinge guşa endemică, guşa sporadică și guşa difuză toxică (tireotoxică) (boala Basedow, boala Graves).

Guşa endemică se dezvoltă la persoanele, care locuiesc în anumite localități, de obicei muntoase (unele raioane din Ural, Siberia, Asia Mijlocie, în Europa – Elveția și alte țări).Cauza dezvoltării guşei este carența de iod în apa potabilă. Glanda tiroidă se mărește considerabil în dimensiuni și are structura guşei coloide sau parenchimatoase.

Funcția glandei, de obicei, e scăzută. Dacă guşa apare în prima copilărie, atunci se

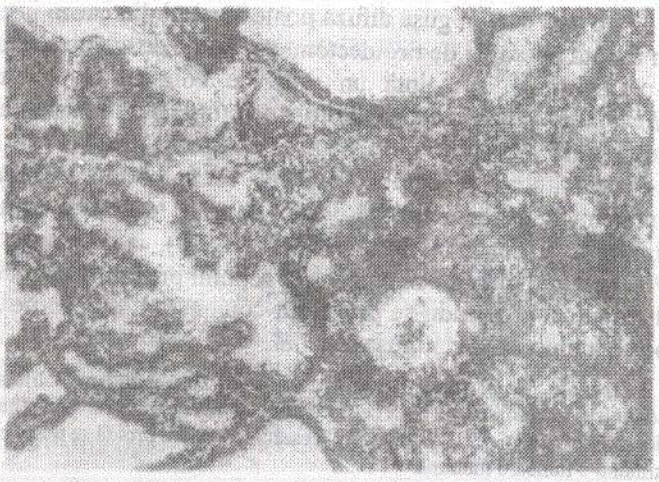


Fig. 240. Guşă difuză toxică (boala Basedow). Proliferarea epiteliului cu formarea papilelor; infiltraţie limfoplasmocitară a stromei.

observă o întârziere generală în dezvoltarea fizică şi mintală – *cretinism endemic.*

Guşa sporadică apare în perioada adolescenţei sau la maturitate. Ea poate avea structura celei difuze, nodulare sau mixte în varianta coloidă sau parenchimatoasă. Ea nu exercită o influenţă generală vădită asupra organismului, dar atingând dimensiuni considerabile compresionează organele vecine (esofagul, traheea, faringele), dereglând funcţia lor (guşa retroesofagiană, guşa retrotraheală etc.). În unele cazuri poate avea loc aşa-numita bazedovizarea guşei (proliferarea papiliferă moderată a epiteliului folicular şi acumularea infiltratelor limfocitare în stroma glandei). Guşa sporadică stă la baza dezvoltării guşei toxice.

Guşa difuză toxică (boala Basedow, boala Graves) este cea mai elocventă manifestare a sindromului de hipertiroidie, de aceea mai este numită şi *guşa tireotoxică.* Cauza dezvoltării ei este a u t o i m u n i z a r e a: autoanticorpii stimulează receptorii celulari ai tireocitelor. Aceasta permite de a amplasa guşa difuză toxică printre *"bolile cu anticorpi ale receptorilor".*

P a r t i c u l a r i t ă ţ i l e m o r f o l o g i c e ale guşei difuze toxice se depistează la examen microscopic (fig.240). Dintre acestea menţionăm transformarea epiteliului prismatic al foliculilor în cilindric; proliferarea epiteliului cu formarea papilelor, ramificate în interiorul foliculilor; vacuolizarea şi modificarea proprietăţilor tinctoriale ale coloidului (receptivitatea slabă la coloranţi) în legătură cu lichefierea lui şi sărăcirea în iod; infiltrarea limfoplasmatică a stromei, formarea foliculilor limfoizi cu centre germinative.

În boala Basedow se pun în evidenţă un şir de manifestări viscerale. În c o r d, miocardul căruia e h i p e r t r o f i a t (îndeosebi al ventriculului stâng), în legătură cu tireotoxicoza se observă edem seros şi infiltraţia limfoidă a ţesutului interstiţial, cât şi edemul intracelular al fibrelor musculare – *cord tireotoxic,* ce induce dezvoltarea sclerozei interstiţiale difuze. În ficat de asemenea se observă *edem seros* cu trecere în fibroză *(fibroza hepatică tireotoxică).* Modificări distrofice ale celulelor nervoase, infiltrate celulare perivasculare se depistează în d i e n c e f a l şi b u l b u l r a h i d i a n. Deseori se constată mărirea timusului, hiperplazia ţesutului limfoid şi atrofia stratului cortical al suprarenalelor.

Moartea în guşa difuză poate surveni din cauza insuficienţei cardiace, caşexiei. În timpul operaţiei de tiroidectomie se poate dezvolta insuficienţa suprarenală acută.

Tiroiditele prezintă un grup de boli, în care rolul central revine *tiroiditei Hashimoto* sau bolii Hashimoto – afecţiune autoimună adevărată. Autoimunizarea ţine de apariţia autoanticorpilor faţă de antigenul microzomal şi de antigenii de suprafaţă a-i tireocitelor, precum şi faţă de tireoglobulină. Procesul autoimun, generat de antigenii histocompatibilităţii DR, duce la infiltrarea difuză a ţesutului glandelor cu limfocite şi celule plasmatice (vezi fig.80), la formarea în el a foliculilor limfoizi. Parenchimul glandei ca rezultat al acţiunii predominante a celulelor efectoare imune se distruge, substituindu-se prin ţesut conjunctiv. În cazurile avansate tabloul morfologic poate aminti tiroidita (guşa) Riedel.

Tiroidita Riedel (guşa Riedel) se caracterizează printr-o proliferare primară în glandă a ţesutului conjunctiv macrofibrilar, ceea ce duce la atrofia epiteliului folicular (guşa fibroasă). Glanda devine foarte densă *(guşa "de fier", "de piatră")*. Ţesutul fibros din tiroidă se poate extinde pe ţesuturile circumiacente, imitând o tumoare malignă.

Tumorile glandei tiroide. Predomină tumorile epiteliale, atât benigne, cât şi maligne (vezi *Tumorile glandelor endocrine*).

GLANDELE PARATIROIDE

Importanţă practică prezintă sindromul hiperfuncţiei glandelor paratiroide – *hiperparatiroidia*, expresia morfologică a căreia este hiperplazia sau tumoarea (adenomul) acestor glande; e posibilă şi hiperparatiroidia de geneză autoimună.

Se distinge hiperplazie primară şi secundară a glandelor paratiroide. *Hiperplazia primară*, mai frecvent *adenomul glandei*, duce la dezvoltarea osteodistrofiei paratiroidiane. *Hiperplazia secundară* a glandelor apare ca fenomen reactiv, compensator în legătură cu acumularea calciului în organism la distrugerea primară a oaselor (metastazele tumorilor canceroase, boala mielomatoasă, rahitismul) şi în afecţiunile renale (insuficienţa renală cronică).

La baza *osteodistrofiei paratiroidiene* (A.V.Rusakov, 1927), sau *osteodistrofiei fibroase*, stau tulburările metabolismului calciului şi a fosforului în legătură cu producerea excesivă a parathormonului de adenomul glandelor. Sub influenţa acestui hormon are loc mobilizarea sărurilor minerale din os; procesele de resorbţie ale osului prevalează asupra neoformării lui, în aceste condiţii formându-se preponderent ţesut osteoid şi o restructurare profundă a oaselor (vezi *Afecţiunile sistemului osteomuscular*).

Hipoparatiroidia poate fi legată de *autoimunizare*, care duce la distrugerea glandelor. Uneori apare după extirparea accidentală a glandelor în timpul operaţiilor pe motiv de guşă, fiind însoţită de tetanie.

PANCREASUL

Tulburările funcţiei incretoare a aparatului insular al pancreasului se pot manifesta prin intensificarea sau inhibarea funcţiei celulelor din componenţa lui. De cele mai multe ori se observă scăderea funcţiei celulelor-β, ceea ce duce la *diabet zaharat*; mai rar în legătură cu dezvoltarea adenomului din celule-β (β – insulom) apare *sindromul hipoglicemic*. Pentru adenomul din celule – G ale insulelor (sinonime: G-insulom, gastrinom sau adenom ulcerogen) e caracteristic sindromul *Zollinger-Ellison* (exulcerări ale mucoasei gastrice, hipersecreţia sucului gastric, diaree).

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat este o boală, condiționată de deficiența relativă sau absolută a insulinei.

Clasificarea. Se disting următoarele forme de diabet: spontan, secundar, diabetul gravidelor și latent (subclinic). În forma de *diabet spontan* se deosebește diabetul de tipul I (insulinodependent) și diabet de tipul II (insulinorezistent). Diabetul în caz de afecțiuni ale pancreasului (diabet pancreopriv), bolilor sistemului endocrin (acromegalie, sindromul Itenko-Cushing, feocromocitom), sindroamelor genetice complexe (ataxia-teleangiectazia Louis-Bar, distrofia miotonică etc.), la aplicarea unor substanțe medicamentoase (diabet medicamentos). Despre *diabetul gravidelor* se vorbește în caz de dereglare în timpul sarcinii a toleranței la glucoză, iar despre așa-numitul *diabet latent (subclinic)* – la dereglarea toleranței față de glucoză la oamenii aparent sănătoși. Ca boală de sine stătătoare este considerat numai diabetul spontan.

Tabelul 13. **Factorii de risc în diferite tipuri de diabet zaharat spontan**

Factorii de risc	Diabetul zaharat spontan	
	Insulinodependent (tipul I)	insulinorezistent (tipul II)
Vârsta	Până la 30 ani	După 40 ani
Infecția virală	Valori înalte ale titrului anticorpilor față de o serie de virusuri în sânge	Anticorpi antivirali în sânge lipsesc
Factorii genetici	Prezența legăturii cu anumiți antigeni de histocompatibilitate	Legătura cu anumiți antigeni de histocompatibilitate lipsește
Autoimunizarea	Prezența în sânge a anticorpilor față de celulele – β	Anticorpii față de celulele-β în sânge lipsesc
Activitatea receptoare a celulelor – β ale insulelor și a celulelor insulinodependente din țesuturi	Invariabilă	Scăzută
Obezitatea	Lipsește	Este pronunțată

Printre factorii etiologici și patogenetici – factori de risc – ai diabetului zaharat se evidențiază: 1) tulburările genetic determinate ale funcției și a numărului de celule – β (scăderea sintezei insulinei, dereglarea transformării proinsulinei în insulină, sinteza insulinei anormale); 2) factorii mediului ambiant, care dereglează integritatea și funcția celulelor-β (virusuri, reacții autoimune, alimentația, ce duce la obezitate, intensificarea activității sistemului adrenergic).

Factorii de risc în diferite tipuri de diabet spontan nu sunt echivalenți (tab.13). Pentru *diabetul de tipul I*, întâlnit de obicei la persoane tinere *(diabet juvenil)*, sunt caracteristice legătura cu infecția virală (titrul înalt al anticorpilor față de virusul Coxsackie, rubeolei, parotiditei epidemice), predispoziția genetică (asociația cu anumiți antigeni de histocompatibilitate – B_8, B_{15}, DW_3, DW_4 etc), autoimunizarea (prezența anticorpilor față de celule – β). În *diabetul de tipul II*, de care suferă mai frecvent persoanele adulte (de vârstă înaintată) *(diabetul adulților)*, rolul principal revine factorilor metabolici antiinsulari și inhibării activității receptoare a celulelor (celule – β ale insulelor pancreatice, celule insulinodependente ale țesuturilor), moștenită după tipul autosom – dominant. Asociația acestui tip de diabet cu anumiți antigeni de histocompatibilitate lipsește.

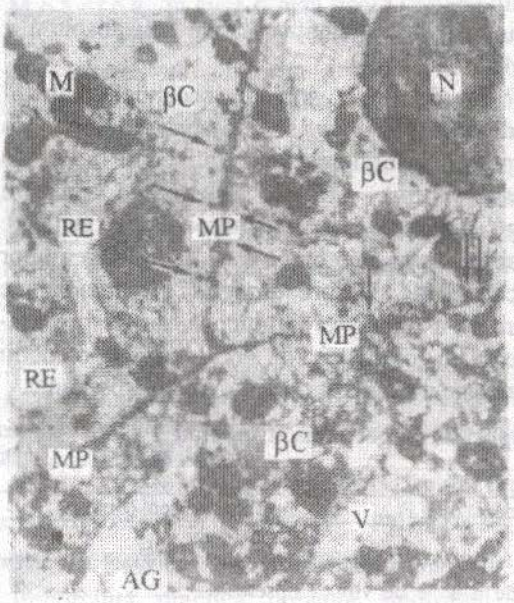


Fig. 241. Insuficienţă insulară în diabetul zaharat (experienţă). În citoplasma celulelor β (BC) sunt multe vacuole, tubii reticulului endoplasmatic (RE) şi ai complexului Golgi (AG) sunt dilataţi, mitocondriile (M) sunt omogenizate; funcţia incretorie a celulelor β e diminuată, granule incretoare sunt puţine, ele se văd (sunt arătate prin săgeţi) doar în apropierea membranei plasmatice (MP). N – nucleu. Microfotoelectronogramă. X 40000 (după Bjorkman ş.a.)

Deficienţa insulinică condiţionează *tulburarea sintezei glicogenului*, creşterea conţinutului de zahăr în sânge *(hiperglicemia)*, apariţia lui în urină *(glucozuria)*. În aceste condiţii o parte considerabilă din zahăr (glucoza) se formează pe contul transformării proteinelor şi a lipidelor, apar *hiperlipidemia, acetonoşi cetonemia,* în sânge se acumulează substanţe insuficient oxidate "de balast", se dezvoltă acidoza. Tulburările metabolice şi autoimunizarea generează în diabet lezarea vaselor, dezvoltarea macro- şi microangiopatiei diabetice, care poate fi privită ca un component integrativ al diabetului şi una din manifestările clinico-morfologice caracteristice ale maladiei.

Anatomia patologică. În diabetul zaharat se observă, în primul rând, modificări din partea aparatului insular al pancreasului, modificări ale ficatului, patului vascular şi rinichilor. P a n c r e a s u l adesea e micşorat în dimensiuni, apare lipomatoza lui (vezi fig.36) şi scleroza. Majoritatea insulelor sunt supuse atrofiei şi hialinozei, unele insule sunt hipertrofiate compensator. Într-un şir de cazuri glanda este aparent intactă şi doar cu ajutorul unor metode speciale histochimice se depistează degranularea celulelor – β (fig.241). F i c a t u l de obicei e mărit uşor, glicogenul în hepatocite lipseşte, celulele hepatice sunt supuse steatozei. P a t u l v a s c u l a r se modifică în legătură cu reacţia lui la tulburările metabolice discrete şi evidente, precum şi la complexele imune, care circulă în sânge. Se dezvoltă macro- şi microangiopatia diabetică *Macroangiopatia diabetică* se manifestă prin ateroscleroza arterelor de tip elastic şi elasto-muscular. Modificările în *microangiopatia diabetică* se reduc la lezarea plasmoragică a membranei bazale a patului microcirculator cu o reacţie sinergică a endoteliului şi periteliului, soldată cu *scleroză şi hialinoză,* înregistrându-se lipohialinul propriu diabetului. Uneori proliferarea extrem de pronunţată a endoteliului şi a periteliului sunt însoţite de infiltraţia limfohistiocitară a peretelui microvaselor, ceea ce indică o *vasculită.*

Microangiopatia în diabet are un *caracter generalizat.* Modificări stereotipice ale microvaselor se constată în rinichi, retină, muşchii scheletali, piele, mucoasa tractului gastrointestinal, pancreas, encefal, sistemul nervos periferic şi în alte organe.

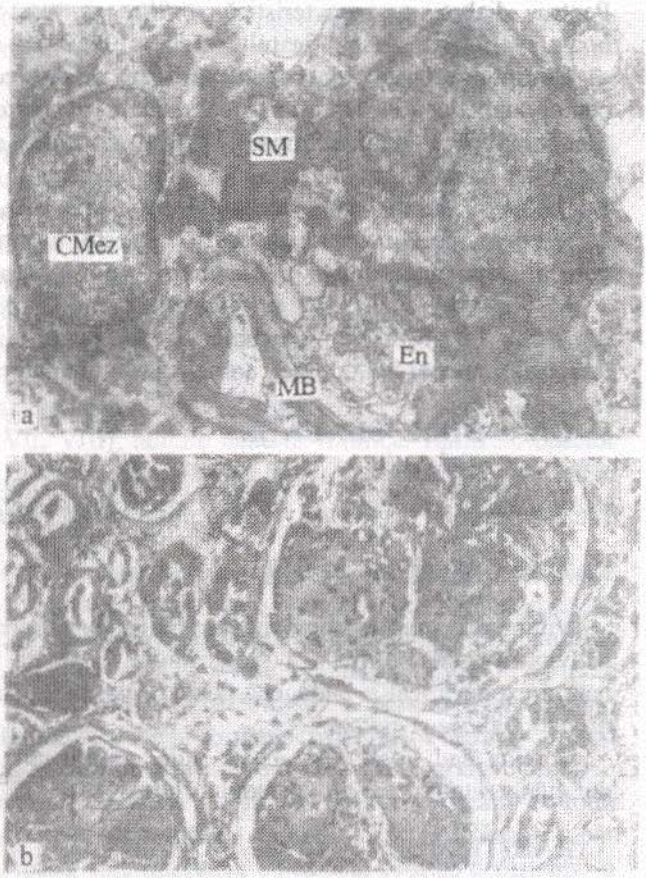


Fig. 242. Glomeruloscleroză diabetică (forma nodulară).

a – depuneri de substanță pseudomembranoasă (SM), care circumscrie celulele mezangiale (CMez); membranele bazale (MB) nu sunt îngroșate; En – endoteliul capilarului. Microfotoelectronogramă. X 10000; b – imagine microscopică; scleroză focală și hialinoza mezangiului.

Deosebit de specifice sunt manifestările morfologice ale microangiopatiei diabetice în rinichi. Ele sunt reprezentate de *glomerulonefrita și glomeruloscleroza diabetică*. La baza lor se află proliferarea celulelor mezangiale ca răspuns la impurificarea mezangiului cu produse metabolice "de balast" și complexe imune, precum și neoformarea excesivă a substanței pseudomembranoase de către aceste celule (fig.242). În final se constată hialinoza mezangiului și distrugerea glomerulilor. Glomeruloscleroza diabetică poate fi d i f u z ă, n o d u l a r ă (vezi fig.242) sau m i x t ă. Ea are o exprimare clinică determinată – sindromul Kimmelstiel-Wilson, manifestat printr-o proteinurie pronunțată, edeme, hipertensiune arterială.

Sunt posibile așa-numitele m a n i f e s t ă r i e x s u d a t i v e ale nefropatiei diabetice – formarea "căciulițelor de fibrină" pe ansele capilare ale glomerulilor și a "picăturii capsulare". Aceste modificări ale glomerulilor sunt completate de schimbări caracteristice ale epiteliului segmentului subțire al nefronului, unde se produce polimerizarea glucozei în glicogen – așa-numita *infiltrație glicogenică* a epiteliului. Epiteliul devine înalt, cu citoplasma clară translucidă, în care cu ajutorul metodelor speciale de colorație se depistează glicogenul. Angiopatia diabetică are o manifestare specifică în p l ă m â n i: în pereții arterelor, îndeosebi de tip muscular, apar *lipogranuloame*, constituite din macrofagi, lipofagi și celule gigante de corpi străini.

Pentru diabet e caracteristică *infiltrarea cu lipide a celulelor sistemului histiomacrofagic* (splina, ficatul, ganglionii limfatici) şi a pielii (xantomatoza pielii).

Complicaţiile. În diabet se înregistrează diverse complicaţii. E posibilă dezvoltarea comei diabetice. Deseori apar complicaţii generate de macro- şi microangiopatie (gangrena extremităţii inferioare, infarct miocardic, cecitate), îndeosebi de nefropatia diabetică (insuficienţa renală-acută în papilonecroză şi cronică în glomeruloscleroză). La bolnavii de diabet se dezvoltă uşor infecţiile, mai cu seamă cele purulente (piodermita, furunculoza, sepsisul), nu este o raritate acutizarea tuberculozei cu generalizarea procesului şi predominarea modificărilor exsudative.

M o a r t e a în diabet survine prin complicaţii. Coma diabetică actualmente se întâlneşte rar. Mai frecvent bolnavii decedează din cauza gangrenei extremităţii, infarctului miocardic, uremiei, complicaţiilor de natură infecţioasă.

GLANDELE SEXUALE

În ovare şi testicule se dezvoltă afecţiuni dishormonale, inflamatorii şi tumorale (vezi *Afecţiunile organelor genitale şi ale glandei mamare*).

AVITAMINOZELE

Vitaminele intră în componenţa produselor alimentare şi joacă un rol important în activitatea vitală normală a organismului. Carenţa sau absenţa vitaminelor atât de natură exogenă, cât şi endogenă poate declanşa un şir de procese patologice şi boli – *hipovitaminoze şi avitaminoze.*

Carenţa sau lipsa vitaminelor induc rahitismul, scorbutul, xeroftalmia, pelagra, deficienţa vitaminei B_{12} şi a acidului folic.

RAHITISMUL

Rahitismul (din grec. *rachis* – coloana vertebrală) este o hipo- sau avitaminoză D.

Clasificarea. Se disting câteva forme de rahitism: 1) forma clasică la copiii de diferită vârstă (de la 3 luni până la 1 an – r a h i t i s m p r e c o c e; de la 3 până la 6 ani – r a h i t i s m t a r d i v); 2) rahitism vitamino-D-dependent – boală ereditară cu tip autosom recesiv de transmitere; 3) rahitism vitamino-D-rezistent – boală ereditară cuplată cu sexul (cromozomul X); 4) rahitismul la adulţi sau osteomalacia. Cea mai mare atenţie merită forma clasică de rahitism la copii şi rahitismul la adulţi.

Etiologia. Cauza rahitismului se reduce la carenţa vitaminei D, care poate fi condiţionată de: 1) ereditate; 2) iradierea insuficientă cu raze ultraviolete, necesară pentru formarea vitaminei D_3 în organism; 3) aportul insuficient de vitamina D cu alimentele; 4) dereglarea absorbţiei vitaminei D în intestin; 5) necesitatea sporită în vitamină în condiţiile pătrunderii ei normale în organism; 6) bolile cronice ale rinichilor şi ficatului, în care se dereglează formarea metabolitului activ al vitaminei D_3 – 1,25 $(OH\text{-})_2D_3$. În avitaminoza D la adulţi cea mai mare importanţă o are dereglarea absorbţiei vitaminei în legătură cu afecţiunile tractului gastrointestinal şi necesităţile crescute în vitamina D, de exemplu la gravide, în hipertiroidie, acidoza renală etc.

Patogenia. La baza bolii stau dereglările profunde ale metabolismului calciului şi fosforului, ceea ce duce la dereglarea calcificării ţesutului osteoid, care pierde capacitatea de a acumula fosfatul de calciu. Fenomenul se explică parţial prin faptul că

în rahitism scade conținutul de fosfor anorganic din sânge (hipofosfatemia), se reduce intensitatea proceselor oxidative în țesuturi, se dezvoltă acidoza. În rahitism se dereglează și metabolismul proteic și lipidic, acizii grași posedând o acțiune rahitostimulantă.

Anatomia patologică. La copii în r a h i t i s m u l p r e c o c e cele mai pronunțate modificări sunt în oasele craniului, în zona limitrofă dintre porțiunea cartilaginoasă și osoasă a coastelor și sectoarele metaepifizare ale oaselor tubulare, adică în sectoarele cu cea mai intensivă creștere a scheletului. În oasele craniului, în primul rând în sectoarele occipito-parietale, apar niște *ramoliri* rotunde – *craniotabesul*, iar în regiunea boselor frontale și parietale proliferări periostale – *osteofiți*. Capul copilului devine pătrat *(caput quadratum)*. Se măresc considerabil dimensiunile fontanelelor, ce se închid târziu. În zona limitrofă a porțiunilor cartilaginoasă și osoasă ale coastelor apar îngroșări (deosebit de bine relevate pe suprafața internă a coastelor VI,VII, VIII), numite *mătănii rahitice*. Epifizele oaselor tubulare se îngroașă – *brățare rahitice*. Schimbările morfologice ale scheletului în rahitism sunt condiționate de tulburările, în primul rând, a *osteogenezei encondrale cu formarea excesivă a osteoidului și dereglarea calcificării osului în creștere*.

În regiunea *osificării encondrale* se lărgește considerabil zona de creștere. Zona cartilajului de creștere se transformă în "zona rahitică", lățimea căreia e proporțională gradului de gravitate a rahitismului. În regiunea osificării encondrale apare un surplus de țesut cartilaginos și osteoid; totodată ultimul nu se supune calcificării. Celulele cartilaginoase sunt amplasate haotic. Țesutul osteoid se acumulează nu numai econdral, dar și endo- și periostal, ceea ce duce la formarea osteofiților. Stratul cortical al diafizelor se efilează ca rezultat al resorbției lacunare a osului, acesta devenind mai puțin elastic și ușor se încurbează. În legătură cu supraproducția de țesut osteoid, incapabil de calcificare, formarea osului complex calitativ întârzie. Uneori apar microfracturi ale unor trabecule osoase, care împreună cu calusul osos se depistează la radiografie sub formă de zone de transparență (zone Looser).

În r a h i t i s m u l t a r d i v la copii predomină tulburări de *osteogeneză endostală*. Oasele, îndeosebi ale extremităților inferioare și ale bazinului, se deformează, se modifică forma toracelui, coloanei vertebrale.

În rahitismul precoce și tardiv se observă anemie, mărirea splinei și ganglionilor limfatici, atonia mușchilor, îndeosebi ai peretelui abdomenului și ai intestinului.

În rahitism la a d u l ț i (o s t e o m a l a c i e) modificările sunt condiționate de absența calcificării structurilor osoase noi ca urmare a formării excesive de țesut osteoid.

Complicațiile bolnavilor de rahitism sunt pneumonia, tulburările de nutriție, infecția purulentă.

SCORBUTUL

Scorbutul (sindrom: boala Barlow) este avitaminoza C.

Etiologia și patogenia. Boala ia naștere în absența vitaminei C (acidului ascorbic) în alimente sau la utilizarea ei insuficientă. Cel mai elocvent boala se manifestă la excluderea din rația alimentară atât a vitaminei C, cât și vitaminei P. Insuficiența vitaminei C dereglează funcția fermenților oxidoreducători și modifică considerabil

metabolismul glucidic şi proteic. Dereglarea oxidării aminoacizilor aromatici (tirozinei şi fenilalaninei) generează formarea intensivă a melaninei şi hiperpigmentarea pielii. Carenţa vitaminei C dereglează starea substanţei fundamentale, sinteza colagenului, fibrilogeneza, maturizarea ţesutului conjunctiv, ceea ce sporeşte permeabilitatea vasotisulară, mai ales în caz de combinare a deficienţei vitaminelor C şi P. În astfel de cazuri sindromul hemoragic e deosebit de pronunţat. Tulburarea şi incetinirea colagenogenezei explică modificările din ţesutul osos în scorbut, manifestate prin inhibarea proceselor proliferative în zonele cu cea mai activă creştere şi restructurare a osului.

Anatomia patologică. Modificările în scorbut se compun din manifestările sindromului hemoragic, modificările oaselor şi complicaţii, cauzate de infecţia secundară.

Sindromul hemoragic se manifestă similar atât la copii, cât şi la adulţi, la care el predomină. Hemoragiile apar pe piele, mucoase, în organele interne, măduva oaselor, sub periost, în cavităţile articulaţiilor (hemartroză). Pe piele şi mucoase apar exulceraţii.

Modificările oaselor la copii şi adulţi se manifestă diferit. La copii ele domină în tabloul bolii şi se manifestă prin inhibarea osteogenezei. În zona de creştere a oaselor tubulare încetineşte substituirea structurilor cartilaginoase prin cele osoase, stratul compact al diafizelor se efilează, uşor apar fracturi. Hemoragiile din zona de creştere duc la detaşarea epifizei de la diafiză (epifizeoliză). Măduva oaselor se substituie prin ţesut fibros. La adulţi modificările oaselor apar preponderent în zona limitrofă cu porţiunea cartilaginoasă a coastelor, unde creşterea condroplastică a osului continuă până la 40-55 ani. Aici trabeculele osoase se efilează, măduva oaselor se substituie prin ţesut fibros, are loc acumularea fibrinei şi a sângelui liber revărsat, porţiunea cartilaginoasă a coastei se poate separa de os, iar sternul se excavează.

Pielea în scorbut devine întunecată ca urmare a acumulării în ea a melaninei.

Complicaţiile ţin mai cu seamă de asocierea infecţiei secundare, dezvoltată în sectoarele cu hemoragii. Apare stomatita şi gingivita, dinţii devin mobili şi cad uşor; pe limbă, amigdale apar procese ulceroase şi necrotice (glosită ulceroasă, angina flegmonoasă şi gangrenoasă). O eventuală aspiraţie declanşează pneumonie, abcese sau gangrena plămânilor; uneori se asociază tuberculoza. E posibilă enterita şi colita.

XEROFTALMIA

Xeroftalmia (din grec. *xeros* – uscat, *ophthalmos* –ochi) este provocată de avitaminoza A.

Etiologia şi patogenia. Avitaminoza A poate fi exogenă şi endogenă şi este generată de o serie de cauze: conţinutul insuficient de vitamină în alimente, dereglarea absorbţiei în intestin atât a vitaminei A, cât şi a grăsimilor, utilizarea excesivă a acestei vitamine într-un şir de procese patologice şi boli. Se ştie, că vitamina A determină starea epiteliilor şi sinteza rodopsinei. Deficienţa vitaminei A induce *metaplazia* epiteliului prismatic şi de tranziţie în cel pluristratificat pavimentos cornificat. Din cauza dereglării sintezei rodopsinei apare *hemeralopia (orbul găinilor).* Metaplazia epiteliului prismatic al căilor respiratorii, îndeosebi a traheii şi bronhiilor, se observă în rujeolă şi gripă, fenomen cauzat în mare măsură de insuficienţa endogenă a

vitamineiA. Manifestările insuficienței endogene de vitamina A se pot observa și în alte boli infecțioase (de exemplu, în tuberculoză).

Anatomia patologică. Modificările, care au loc în xeroftalmie, se caracterizează prin metaplazia epiteliului (vezi fig.90) și inflamația secundară a mucoaselor. Metaplazia epiteliului în cel pluristratificat pavimentos cornificat se manifestă mai ales pe conjunctiva ochilor și cornee. Concomitent are loc atrofia glandelor lacrimale și scăderea secreției lor. Se observă xeroza corneei și a conjunctivei, care devin albicioase. Transparența corneei scade brusc, în țesutul ei apar modificări distrofice și necrotice *(keratomalacie)*. Metaplazia epiteliului se observă și în mucoasa căilor respiratorii (meaturile nazale, traheea, bronhiile) și a căilor urinare, în vagin, uter, prostată și pancreas. În mucoasa modificată apar în mod secundar procese inflamatorii și ulceroase. Vindecarea ulcerațiilor și a plăgilor în avitaminoza A decurge anevoios.

PELAGRA

Pelagra (din lat. *pellis* –piele, grec. *agra* –înșfăc) este o boală cronică, cauzată de carența acidului nicotinic (vitaminei PP) și a altor vitamine din grupul B.

Etiologia și patogenia. Pelagra se dezvoltă în deficiența nu numai a acidului nicotinic și a altor vitamine din grupa B, dar și a triptofanului. Pierderile considerabile de acid nicotinic se observă în subalimentarea proteică. Carența acidului nicotinic duce la dereglarea proceselor redox, însoțite de dezvoltarea modificărilor distrofice și atrofice în organism.

Anatomia patologică. Modificările induse de pelagră sunt mai evidente în piele, în sistemul nervos și intestin. Modificările p i e l i i se reduc la apariția e r i t e m u l u i roșu-aprins cu edem (pe sectoarele descoperite ale corpului). Ulterior apare h i p e r k e r a t o z a și a t r o f i a pielii, ea devine rugoasă și capătă o nuanță brună. La examen histologic, în afară de atrofie și hiperkeratoză, se observă infiltrate celulare perivasculare în derm, modificări distrofice ale glandelor sudoripare și ale terminațiilor nervoase ale pielii. În stratul bazal al pielii se depistează depuneri excesive de melanină. În s i s t e m u l n e r v o s se dezvoltă modificări distrofice, care ocupă diferite regiuni ale encefalului (zona motorie a scoarței cerebrale, diencefalul, cerebelul), măduva spinării, nervii periferici. Pentru formele de pelagră cu evoluție trenantă e caracteristică distrofia sistemului de conducere al măduvei spinării. În i n t e s t i n pe tot parcursul lui se pune în evidență atrofia mucoasei, dilatarea chistică a glandelor, exulcerații pe locul foliculilor, care ulterior se epitelizează. Modificări atrofice se dezvoltă și în stomac, ficat, pancreas.

DEFICIENȚA VITAMINEI B_{12} ȘI A ACIDULUI FOLIC

Carența vitaminei B_{12} și a acidului folic induc dezvoltarea anemiei (vezi *Anemiile*).

BOLILE SISTEMULUI OSTEO-MUSCULAR

Bolile sistemului osteo-muscular sunt extrem de variate. Ele pot fi împărțite convențional în bolile sistemului osos, articulațiilor și mușchilor scheletali.

BOLILE SISTEMULUI OSOS

Bolile din acest grup pot avea caracter distrofic, inflamator, displastic şi tumoral. Afecţiunile distrofice ale oaselor (osteodistrofiile) se subîmpart în toxice (de exemplu, boala Urov), alimentare (de exemplu, rahitismul – vezi *Avitaminozele*), endocrine, nefrogene (vezi *Bolile renale*). Dintre bolile oaselor cu caracter distrofic cea mai mare importanţă o prezintă *osteodistrofia paratiroidiană*. Afecţiunile inflamatorii ale oaselor se caracterizează mai ales prin dezvoltarea inflamaţiei purulente a măduvei osoase (osteomielită), adeseori ţesutul osos se afectează în tuberculoză şi sifilis (vezi *Bolile infecţioase*). Bolile displastice ale oaselor sunt mai frecvente la copii, dar se pot dezvolta şi la maturi. Cel mai des se întâlnesc *displazia fibroasă a oaselor, osteopetroza, boala Paget*. Pe fondul afecţiunilor displastice ale oaselor se dezvoltă frecvent tumori ale ţesutului osos (vezi *Tumorile*).

OSTEODISTROFIA PARATIROIDIANĂ

Osteodistrofia paratiroidiană (boala Recklinghausen, osteodistrofia generalizată) este o boală, condiţionată de hiperfuncţia glandelor paratiroide însoţită de leziuni generalizate ale scheletului. Boala se întâlneşte cu predilecţie la femeile de 40-50 ani, destul de rar în copilărie.

Etiologia. Osteodistrofia paratiroidiană ţine de hiperparatiroidismul primar, determinat de adenomul glandelor paratiroide sau hiperplazia celulelor lor (foarte rar de cancer). Hiperparatiroidismul primar trebuie diferenţiat de cel secundar, care se dezvoltă în insuficienţa renală cronică, metastaze multiple de cancer în oase ş.a. Importanţa hiperfuncţiei glandelor paratiroide în dezvoltarea patologiei oaselor a fost stabilită pentru prima dată de A.V.Rusakov (1924), care a propus extirparea chirurgicală a tumorilor glandelor paratiroide pentru tratarea patologiei oaselor.

Patogenia. Sinteza sporită a parathormonului provoacă creşterea mobilizării fosforului şi calciului din oase, ceea ce duce la hipercalcemie şi demineralizarea progresivă a scheletului întreg. În ţesutul osos se activează osteoclaştii, apar focare de resorbţie lacunară a osului. Paralel se intensifică fibroosteoclazia difuză – ţesutul osos se înlocuieşte cu ţesut conjunctiv fibros. Aceste procese decurg mai intens în porţiunile endostale ale oaselor. În focarele de restructurare intensivă structurile osoase nu reuşesc să se maturizeze şi să se calcifice; se formează ţesutul osteoid, chisturi, cavităţi umplute cu sânge şi hemosiderină. Progresează deformarea oaselor, osteoporoza, se înregistrează fracturi patologice frecvente. În oase apar formaţiuni, care nu se deosebesc de *tumorile gigantocelulare* (*osteoblastoclastoamele*, după A.V.Rusakov). Spre deosebire de tumorile veritabile acestea-s structuri reactive, granuloame gigantocelulare în focarele de organizare a acumulărilor de sânge; dispar de obicei după extirparea tumorii glandelor paratiroide.

Hipercalcemia, care se dezvoltă în osteodistrofia paratiroidiană, dă naştere metastazelor calcaroase [vezi *Dereglările metabolismului mineral (distrofiile minerale)*]. Se dezvoltă frecvent nefrocalcinoza, care se asociază cu nefrolitiaza şi se complică cu pielonefrită cronică.

Anatomia patologică. În glandele paratiroide se depistează cel mai frecvent adenomul, mai rar – hiperplazia celulelor, şi mai rar – cancerul. Tumoarea poate avea o localizare atipică – în grosimea tiroidei, mediastin, posterior de trahee şi esofag.

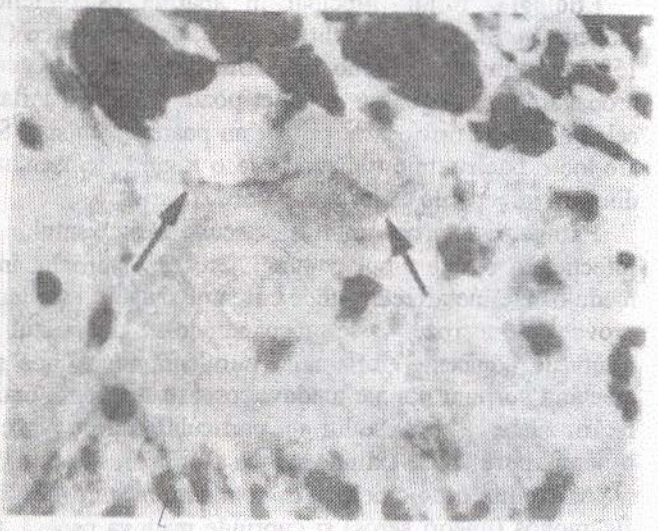


Fig. 243. Osteodistrofie paratiroidiană. Resorbție lacunară a osului (e arătată cu săgeți) și neoformarea țesutului fibros (după T.Eder și P. Ghedik).

Modificările scheletului în osteodistrofia paratiroidiană depind de stadiul și durata bolii. În stadiul inițial al bolii și activitate scăzută a parathormonului modificările exterioare ale oaselor pot lipsi. În stadiul avansat se observă deformația oaselor, mai ales a extremităților, coloanei vertebrale, coastelor. Ele devin moi, poroase, se taie ușor cu cuțitul. Deformarea osului poate fi condiționată de formațiuni pseudotumorale multiple, care au pe secțiune un aspect pestriț: zone de țesut gălbui alternează cu cele roșii-închise și brune, chisturi.

La examen m i c r o s c o p i c în țesutul osos se evidențiază focare de resorbție lacunară (fig.243), neoformațiuni de țesut fibros, uneori trabecule osteoide. În focarele de formațiuni pseudotumorale se constată granuloame gigantocelulare, aglomerări de eritrocite și hemosiderină, chisturi.

M o a r t e a bolnavilor este cauzată mai des de caşexie sau uremie condiționată de ratatinarea rinichilor.

OSTEOMIELITA

Osteomielita (de la gr. *osteon* – os, *myelos* – măduvă) prezintă inflamația măduvei osoase, care se propagă pe substanța compactă și spongioasă a osului și periost. Osteomielita după c a r a c t e r u l e v o l u ț i e i se împarte în acută și cronică, după mecanismul de infectare a măduvei osoase – în h e m a t o g e n ă p r i m a r ă și s e c u n d a r ă (complicație a traumelor, inclusiv a plăgilor prin armă de foc, la extinderea procesului inflamator de pe țesuturile adiacente). Importanță deosebită prezintă osteomielita hematogenă primară.

Osteomielita hematogenă primară

Osteomielita hematogenă primară poate fi acută și cronică. *Osteomielita hematogenă acută* se dezvoltă, de regulă, la persoane tinere, la bărbați de 2-3 ori mai frecvent. *Osteomielita hematogenă cronică* este de obicei o consecință a celei acute.

Etiologia. Rolul principal în apariţia osteomielitei revine microorganismelor piogene: stafilococul hemolitic (60-70%), streptococii (15-20%), bacilii coliformi (10-15%), pneumococii, gonococii. Uneori agenţi patogeni pot fi ciupercile. Sursa de propagare hematogenă a infecţiei poate fi focarul inflamator din orice organ, dar de cele mai multe ori focarul primar nu poate fi depistat. Se presupune, că la aşa bolnavi are loc o bacteriemie tranzitorie la o traumă neînsemnată a intestinului, afecţiuni ale dinţilor, infecţii ale căilor respiratorii superioare.

Patogenia. Particularităţile vascularizării ţesutului osos contribuie la localizarea infecţiei în oasele tubulare lungi. Procesul purulent începe, de obicei, în interstiţiul medulos ale metafizelor, unde curentul sanguin este lent. Ulterior el se poate extinde, provocând necroze vaste, răspândindu-se pe stratul cortical al osului, periost şi ţesuturile adiacente. Inflamaţia purulentă se extinde şi prin canalul osteo-medular, afectând porţiuni noi ale măduvei osoase. La copii, mai ales la nou-născuţi, din cauza fixării slabe a periostului şi particularităţilor vascularizării cartilajelor epifizelor procesul purulent se extinde adesea asupra articulaţiilor, provocând artrite purulente.

Anatomia patologică. În *osteomielita hematogenă acută* inflamaţia are un caracter flegmonos (uneori seros) şi cuprinde măduva osoasă, canalele Havers şi periostul; în măduva osoasă şi lama compactă apar focare de necroză. Resorbţia pronunţată a osului în apropierea cartilajului epifizar poate provoca desprinderea metafizei de epifiză *(epifizioliză)*, înregistrându-se mobilitatea şi deformarea zonei paraarticulare. În jurul focarelor de necroză se observă infiltraţia ţesutului cu neutrofile, în vasele lamei compacte se constată trombi. Sub periost se depistează abcese, iar în ţesuturile moi învecinate – inflamaţie flegmonoasă.

Osteomielita hematogenă cronică ţine de trecerea procesului purulent în forma cronică, formarea sechestrelor osoase, înconjurate de ţesut de granulaţie şi capsulă. Uneori sechestrul pluteşte într-o cavitate umplută cu puroi, de la care pornesc traiecte fistuloase spre suprafaţa sau cavităţile corpului, spre cavităţile articulaţiilor. Concomitent în periost şi canalul osteomedular se formează ţesut osos. Oasele se îngroaşă şi se deformează. Proliferările endostale ale oaselor (osteofitele) pot oblitera canalul osteo-medular, lama compactă îngroşându-se. Concomitent are loc rarefierea difuză sau focală a osului în legătură cu resorbţia lui. În evoluţia cronică a osteomielitei hematogene focarele de supuraţie în ţesuturile moi, de obicei, se cicatrizează.

O formă aparte a osteomielitei cronice este abcesul Brodie, care prezintă o cavitate umplută cu puroi, cu pereţii netezi, tapetaţi pe dinăuntru cu granulaţii şi înconjurate de o capsulă fibroasă. În ţesutul de granulaţie se constată un număr mare de plasmocite şi eozinofile. Fistule nu se formează, deformarea oaselor este neînsemnată.

Complicaţiile. Hemoragii din fistule, fracturi spontane ale oaselor, formarea unei pseudoartroze, luxaţii patologice, sepsis; în osteomielita cronică este posibilă amiloidoza secundară.

DISPLAZIA FIBROASĂ

Displazia fibroasă (osteodisplazia fibroasă, displazia fibroasă a oaselor, boala Lichenstein-Braiţev) este o boală, caracterizată prin substituirea ţesutului osos cu ţesut fibros, ceea ce duce la deformarea oaselor.

Etiologia şi patogenia. Cauzele dezvoltării displaziei fibroase nu sunt pe deplin

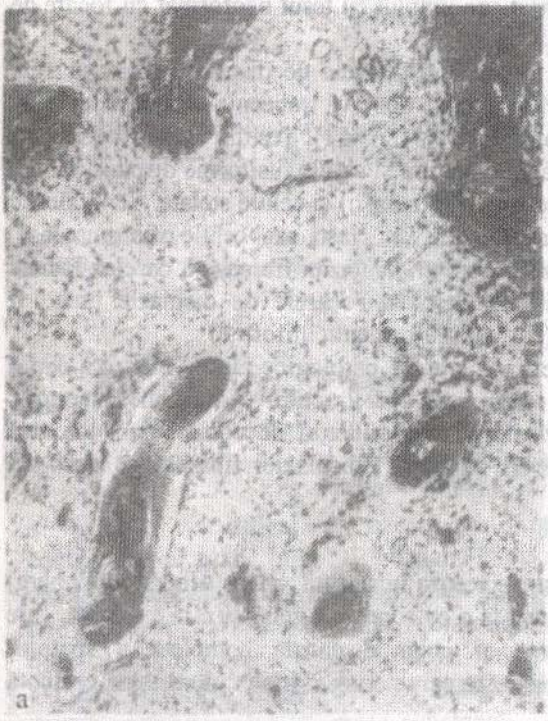


Fig. 244. Displazie fibroasă.
a – tablou histologic; trabecule osoase primitive printre țesutul fibros (după T.P.Vinogradova); b – deformarea feței.

elucidate, nu se exclude rolul eredității. Se presupune, că la baza bolii stă un proces pseudotumoral, condiționat de dezvoltarea anormală a mezenchimului osteogen. Boala deseori începe în copilărie, dar se poate dezvolta la orice vârstă și se întâlnește mai des la femei.

Clasificarea. În dependență de extinderea procesului se disting două forme de displazie fibroasă: *monoosală,* în care se afectează doar un os, și *poliosală,* când sunt lezate câteva oase, cu predilecție de o parte a corpului. Forma poliosală a displaziei fibroase se poate asocia cu melanoza pielii și diferite endocrinopatii *(sindromul Albright).* Forma monoosală a displaziei fibroase poate apărea la orice vârstă, cea poliosală – în copilărie, din care cauză la bolnavii cu această formă de displazie fibroasă este pronunțată deformarea difuză a scheletului și predispoziția la fracturi multiple.

Anatomia patologică. În forma monoosală a displaziei fibroase sunt lezate mai ales coastele, oasele tubulare lungi, omoplații, oasele craniului (fig. 244); în forma poliosală – mai mult de 50 % de oase ale scheletului, de obicei de o parte a corpului. Focarul de leziune poate cuprinde o porțiune mică sau cea mai mare parte a osului. În oasele tubulare el se localizează cu predilecție în diafize, cuprinzând și metafiza. În debutul bolii osul lezat își păstrează forma și mărimea. Ulterior apar focare de "tumefiere", deformarea osului, alungirea sau scurtarea lui. Sub influența presiunii statice femurul capătă uneori forma de "toiag". Pe secțiunea osului se constată focare foarte bine delimitate de culoare albicioasă cu incluziuni roșii. Ele au, de obicei, forma rotundă sau alungită, uneori se contopesc; pe locul "tumefierilor" stratul cortical se

subțiază. Canalul osteomedular este dilatat sau umplut cu țesut neoformat cu focare de densitate osoasă, chisturi.

La examen microscopic focarele de displazie fibroasă sunt reprezentate de țesut conjunctiv fibrilar, în care se observă trabecule osoase calcificate de structură primitivă și trabecule osteoide (fig. 244, p.451). Țesutul fibrilar pe alocuri este constituit din fascicule de fibre colagene mature și celule fusiforme dispuse haotic, iar în altele din fibre colagene în curs de formare (subțiri) și celule stelate. Se întâlnesc și focare mixomatoase, chisturi, aglomerări de osteoclaști sau celule xantomatoase, insulițe de țesut cartilaginos. Tabloul histologic al displaziei fibroase a oaselor faciale prezintă unele particularități: componentul dens în focarele de displazie poate fi constituit din țesut de tipul cementului (formațiuni cementiculiforme).

Complicațiile. Cel mai des se observă fracturile patologice ale oaselor. La copiii mici, deseori la efectuarea primilor pași, are loc fractura femurului. Fracturile membrelor superioare sunt rare. Fracturile se consolidează de obicei bine, totodată deformarea oaselor se intensifică. Uneori pe fondul displaziei fibroase se dezvoltă sarcomul, mai des cel osteogen.

OSTEOPETROZA

Osteopetroza (boala de marmură, osteoscleroza înnăscută, boala Albers-Schonberg) este o boală ereditară rară, în care se constată o osteogeneză generalizată excesivă, care duce la îngroșarea oaselor, îngustarea și chiar dispariția completă a spațiilor meduloosoase. Astfel pentru osteopetroză este caracteristică triada: densitatea crescută a oaselor, fragilitatea lor și anemia.

Etiologia și patogenia. Etiologia și patogenia osteopetrozei sunt studiate insuficient. Este indiscutabilă participarea factorilor ereditari, de care este legată dereglarea dezvoltării țesutului osos și hematopoietic. În acest caz are loc formarea excesivă de țesut osos cu valoarea funcțională incompletă. Se consideră că procesele de producere a osului predomină asupra resorbției lui din cauza insuficienței funcționale a osteoclaștilor. Substituirea progresivă a măduvei osoase de către țesutul osos induce dezvoltarea anemiei, trombocitopeniei, apariția focarelor de hematopoieză extramedulară în ficat, splină, ganglionii limfatici, ceea ce duce la mărirea lor în dimensiuni.

Clasificarea. Se disting două forme de osteopetroză: precoce (recesiv autosomală) și tardivă (dominant autosomală). Forma precoce de osteopetroză se manifestă în prima copilărie și are o evoluție malignă, adeseori cu sfârșit letal; forma tardivă evoluează mai benign.

Anatomia patologică. În osteopetroză poate fi afectat întreg scheletul, îndeosebi oasele tubulare, oasele bazei craniului, bazinului, coloana vertebrală, coastele. În forma precoce de osteopetroză fața are un aspect caracteristic: este lată, cu ochii îndepărtați unul față de altul, rădăcina nasului înfundată, nările desfăcute, buzele îngroșate. În această formă se constată hidrocefalie, pilozitate crescută, diateză hemoragică, leziuni multiple ale oaselor, în timp ce în forma tardivă de osteopetroză afectarea oaselor este, de regulă, limitată.

Configurația oaselor poate rămâne normală, fiind caracteristică doar dilatarea în formă de retortă a segmentelor inferioare ale femurilor. Oasele devin mai grele, se taie cu greu. Canalul osteomedular al oaselor tubulare este umplut cu țesut osos și adeseori

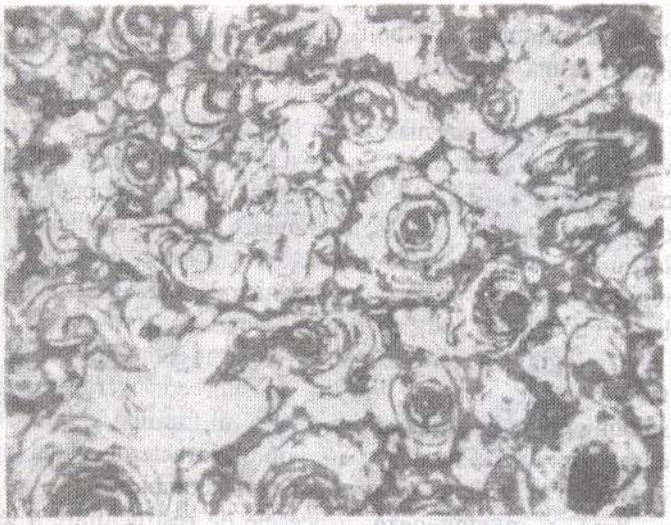


Fig. 245. Osteopetroză. Îngrămădiri dezordonate de structuri osoase (după A.V.Rusacov).

nu poate fi identificat. În oasele plate spațiile osteomedulare de asemenea se conturează cu greu. În locul substanței spongioase se constată un țesut osos dens omogen, care amintește marmura șlefuită (boala de marmură). Proliferarea osului în regiunea orificiilor și canalelor poate induce comprimarea și atrofia nervilor, ceea ce duce la atrofia nervului optic și orbirea, des întâlnite în osteopetroză.

Tabloul microscopic este foarte specific: osteogeneza patologică are loc de-a lungul întregului os, masa substanței osoase este considerabil mărită, substanța propriu-zisă a osului este dispusă haotic în zonele interne ale oaselor (fig.245). Spațiile osteomedulare sunt umplute cu conglomerate osoase stratificate sau cu os lamelar cu linii de adeziune arcuite repartizate haotic; se mai întâlnesc trabecule de os embrionar macrofibrilar. Se observă zone solitare de osteoscleroză continuă sub formă de aglomerări de osteoblaști. Osteoclaștii sunt unici, semnele de resorbție ale osului sunt neînsemnate datorită formării haotice a structurilor osoase. Arhitectonica osului își pierde caracteristicile sale funcționale, ceea ce, probabil, condiționează fragilitatea oaselor în osteopetroză. În zonele de osteopetroză econdrală resorbția cartilajului practic lipsește. Pe baza cartilajului se formează focare ovale specifice din trabecule osoase, care se transformă treptat în trabecule late.

Complicațiile. Sunt frecvente fracturi ale oaselor, mai ales ale femurului. Pe locul fracturilor deseori se dezvoltă osteomielita purulentă, care uneori este sursă de sepsis.

Cauzele morții. Bolnavii de osteopetroză mor mai ales în prima copilărie de anemie, pneumonie, sepsis.

BOALA PAGET

Boala Paget (ostoza deformantă, osteodistrofia deformantă) se caracterizează prin restructurarea patologică a țesutului osos, alternanța permanentă a proceselor de resorbție și de neoformare a substanței osoase; țesutul osos în acest caz capătă o structură mozaică caracteristică. Boala a fost descrisă în anul 1877 de medicul englez Paget, care o considera boală inflamatoare și a numit-o osteită deformantă. Mai târziu

originea inflamatorie a bolii a fost respinsă, boala fiind raportată la bolile distrofice. Pentru prima dată originea displastică a bolii Paget a fost stabilită de A.V.Rusakov (1959).

Boala se observă mai des la bărbaţii trecuţi de 40 ani, progresează lent, devenind vizibilă doar la bătrâneţe. Se consideră, că formele asimptomatice ale bolii se întâlnesc cu frecvenţa de 0,1 – 3 % în diferite grupe de populaţie. Procesul se localizează în oasele tubulare lungi, oasele craniene (mai ales faciale), oasele bazinului, vertebre. Leziunea poate cuprinde numai un os *(forma monoosală)* sau câteva oase pare sau regionale *(forma poliosală)*, dar niciodată nu este generalizată, ceea ce deosebeşte boala Paget de osteodistrofia paratireoidiană.

Etiologia. Cauzele dezvoltării bolii nu sunt cunoscute. Dereglările metabolismului fosforo-calcic, infecţia virotică nu sunt considerate cauze posibile ale bolii Paget, subliniindu-se în acelaşi timp caracterul familial al bolii. Natura displastică a leziunii oaselor în boala Paget este atestată de caracterul afuncţional al restructurării osului şi dezvoltarea frecventă pe acest fond a sarcomului.

Pato- şi morfogeneza. Procesele de restructurare a ţesutului osos în boala Paget decurg incontinuu, legătura lor cu solicitarea funcţională lipseşte. În dependenţă de corelaţia dintre procesele de osteoliză şi osteogeneză se disting trei stadii ale bolii: iniţială (osteolitică), activă (combinarea osteolizei şi osteogenezei) şi neactivă (osteosclerotică). În *faza iniţială* predomină procesele de resorbţie a osului cu participarea osteoclaştilor, în legătură cu ce în ţesutul osos se formează lacune adânci. În *faza activă* a ostozei deformante se constată şi osteogeneza; apar osteoblaşti, lacunele se umplu cu substanţă osoasă neoformată. În locurile de unire a osului vechi cu cel nou apar linii de adeziune late, clare. Din cauza repetării permanente şi alternării proceselor de osteoliză şi osteogeneză trabeculele osoase sunt constituite din fragmente mici, care formează un mozaic tipic. Pentru *faza neactivă* este caracteristică predominarea procesului de osteoscleroză.

Anatomia patologică. Modificările oaselor în boala Paget sunt destul de caracteristice. *Oasele tubulare lungi,* mai ales femururile şi tibiile, sunt deformate, uneori în spirală, ceea ce se explică prin creşterea (alungirea) osului în procesul restructurării lui. Totodată lungimea osului-pereche sănătos nu se schimbă. Suprafaţa osului lezat este neregulată, pe secţiune se constată că canalul osteomedular este îngust, uneori complet obliterat şi umplut cu trabecule, care alternează haotic. Pe suprafaţa stratului cortical după înlăturarea periostului se văd multiple orificii mici ale canalelor vasculare (în normă imperceptibile). Fenomenul este cauzat de restructurarea osului, însoţită de resorbţia intensivă a pereţilor osoşi ai canalelor vasculare şi dilatarea pronunţată a vaselor. Pe secţiune stratul cortical al osului îşi pierde structura compactă, devenind aparent spongios, deoarece restructurarea în boala Paget poartă un caracter funcţional.

În cazul afectării oaselor craniului în proces sunt implicate numai oasele boltei craniene în care lipseşte divizarea în placa internă, externă şi stratul mediu spongios, toată masa osoasă are o structură spongioasă neregulată cu focare de rarefiere şi indurație. Dacă sunt alterate şi oasele craniului facial, faţa devine foarte mutilată. Grosimea oaselor pe secţiune poate atinge 5 cm, iar îngroşarea osului poate fi atât uniformă, cât şi neuniformă. În pofida volumului mărit, oasele sunt foarte uşoare, din cauza reducerii conţinutului de calciu şi prezenţa unui număr mare de pori.

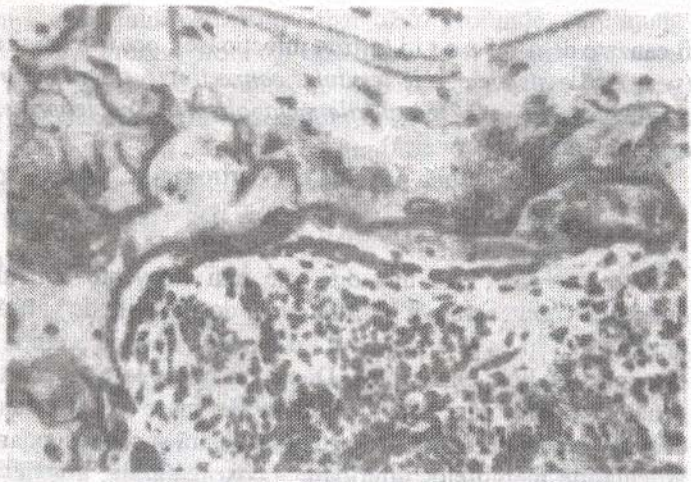


Fig. 246. Boala Paget. Structură mozaică a osului (după T.P. Vinogradova).

În coloana vertebrală procesul cuprinde una sau câteva vertebre din diferite segmente, dar niciodată nu se afectează coloana vertebrală în întregime. Vertebrele sunt mărite în volum sau, invers, se turtesc, în dependență de stadiul bolii. Pe secțiune se constată focare de osteoporoză și osteoscleroză. Oasele bazinului de asemenea pot fi antrenate în procesul patologic, care afectează unul sau toate oasele.

Examenul microscopic confirmă, că particularitățile structurii țesutului osos în boala Paget reflectă restructurarea lui patologică. Alternarea permanentă a proceselor de resorbție și formare a substanței osoase condiționează aspectul mozaic al structurilor osoase. (fig.246). Se constată fragmente mici de structuri osoase cu contururi neregulate, cu linii de adeziune bazofile, late, bine conturate. Porțiuni de fragmente osoase ale mozaicului sunt bine calcificate, structura lor este haotică, microfibrilară sau lamelară. Uneori se identifică structuri osteoide. În lacunile profunde ale structurilor osoase se constată un număr mare de osteoclaști, cavități de resorbție sinuzială. Se constată semne de osteogeneză: spațiile osoase dilatate sunt umplute cu țesut microfibrilar. În procesele de restructurare ale osului este antrenat și patul vascular, calibrul arterelor nutritive este mărit, ele devin șerpuite.

Complicațiile bolii Paget sunt tulburările hemodinamice, fracturile patologice, dezvoltarea sarcomului osteogen. *Tulburările hemodinamice,* ce țin de dilatarea vaselor din țesutul osos alterat, din pielea de deasupra focarelor de leziune, pot fi cauza insuficienței cardiace la bolnavii cu afectare a mai mult de o treime din oasele scheletului. *Fracturile patologice* se dezvoltă de obicei în faza acută a bolii. *Sarcomul osteogen* apare la 1-10% de bolnavi cu ostoză deformantă. Sarcomul se localizează mai frecvent în femur, tibie, oasele bazinului, osul malar, omoplat, sunt descrise sarcoame primare multiple.

BOLILE ARTICULAȚIILOR

Afecțiunile articulațiilor pot fi condiționate de procesele distrofice ("degenerative") ale elementelor structurale ale articulațiilor *(artroze)* sau de inflamația lor *(artrite)*. Membrana sinovială și cartilajul pot fi sursă a unor tumori (vezi *Tumori*). Artritele pot

fi cauzate de infecţii (artrite infecţioase), pot fi o manifestare a *bolilor reumatice*, (vezi *Bolile sistemice ale ţesutului conjuctiv*), a *tulburărilor metabolice* (de exemplu, artrita gutoasă, vezi *Dereglările metabolismului nucleoproteidelor*) sau a altor boli (de exemplu, artrita psoriazică).

Importanţă deosebită prezintă osteoartroza, din artrite – artrita reumatoidă.

OSTEOARTROZA

Osteoartroza este una din cele mai frecvente boli ale articulaţiilor de natură distrofică ("degenerativă"). Suferă mai des femeile de vârstă înaintată. Osteoartroza se împarte în primară (idiopatică) şi secundară (în alte boli, de exemplu, în boli endocrine). După cum se vede, osteoartroza reprezintă o noţiune generalizatoare, care include un număr mare de afecţiuni. Totuşi, nu se constată deosebiri esenţiale între osteoartroza primară şi cea secundară. Cel mai des se afectează articulaţiile membrelor inferioare – coxofemurală, a genunchiului, gleznei mai rar – articulaţiile mari ale membrelor superioare. De obicei procesul cuprinde simultan sau consecutiv câteva articulaţii.

Etiologia şi patogenia. Pentru dezvoltarea osteoartrozei prezintă importanţă factorii predispozanţi – ereditari şi dobândiţi. Dintre factorii ereditari un rol deosebit este atribuit dereglării determinate genetic a metabolismului în cartilajul articular, în special catabolismului matricei lui. Dintre factorii dobândiţi rolul principal revine traumatismului mecanic.

Clasificarea. În dependenţă de manifestările clinico-morfologice se disting 3 stadii ale osteoartrozei. În primul stadiu apar dureri în articulaţii la efort, radiologic se constată îngustarea fantei articulare, osteofite. În stadiul al doilea durerile din articulaţii devin permanente, îngustarea fantei articulare şi dezvoltarea osteofitelor la examenul radiologic sunt mai pronunţate. În stadiul al treilea pe lângă dureri articulare permanente se constată insuficienţa funcţională a articulaţiilor în legătură cu dezvoltarea sclerozei subcondrale.

Anatomia patologică. Modificările macroscopice în osteoartroză depind de stadiul ei de dezvoltare. În stadiul precoce (I) pe marginile cartilajului articular se constată rugozitate, dilacerarea ţesutului. Mai târziu (stadiul II) pe suprafaţa cartilajului se detectează *uzuri şi bose eminente*, se formează proliferări osoase – *osteofite*. În stadiul avansat (III) al bolii cartilajul articular dispare, pe oasele articulaţiilor se formează adâncituri, iar articulaţiile însăşi se deformează. Ligamentele intraarticulare se îngroaşă şi se dilacerează; plicile capsulei articulare sunt îngroşate, cu papile alungite. Cantitatea de lichid sinovial este redusă considerabil.

Caracteristica microscopică a stadiilor osteoartrozei este bine studiată (T.N.Kopieva., 1988). În primul stadiu cartilajul articular îşi păstrează structura, în zonele lui superficiale şi intermediare se micşorează cantitatea de glicozaminoglicani. În stadiul al doilea în zona superficială a cartilajului apar uzuri superficiale, pe marginea cărora se acumulează condrocite, conţinutul de glicozaminoglicani în toate zonele cartilajului se micşorează. Dacă uzurile din zona superficială a cartilajului lipsesc, atunci în zonele superficiale şi intermediare creşte numărul de "lacune goale", de condrocite cu nuclee picnotice. În proces se include şi partea subcondrală a osului. În stadiul al treilea al osteoartrozei zona superficială şi o

parte a zonei intermediare a cartilajului se distrug, apar uzuri profunde, care ajung până în centrul zonei intermediare; în zona profundă este redus considerabil conținutul de glicozaminglicani, este mărit numărul de condrocite cu nuclee picnotice. Leziunea părții subcondrale a osului se intensifică . În toate stadiile osteoartrozei în membrana sinovială a articulațiilor se constată sinovită cu grad diferit de manifestare, în sinovie se observă infiltrat limfomacrofagal, proliferarea moderată a fibroblaștilor; sinovita sfârșește prin scleroza stromei și a pereților vaselor.

ARTRITA REUMATOIDĂ

Artrita reumatoidă este una din cele mai pregnante manifestări ale bolilor reumatice (vezi *Bolile sistemice ale țesutului conjunctiv*).

BOLILE MUȘCHILOR SCHELETALI

Dintre bolile mușchilor scheletali mai răspândite sunt cele cu caracter distrofic *(miopatii)* și inflamator *(miozite)*. Mușchii pot fi sursă a unui șir de tumori (vezi *Tumorile"*). Un interes deosebit dintre miopatii îl prezintă distrofia musculară progresivă (miopatia progresivă) și miopatia în miastenie.

DISTROFIA MUSCULARĂ PROGRESIVĂ

Distrofia musculară progresivă (miopatia progresivă) include diferite boli ereditare cronice primare ale musculaturii striate (se numesc primare deoarece lipsește afectarea măduvei spinării și a nervilor periferici). Boala se caracterizează printr-o atrofie progresivă a mușchilor, de obicei simetrică, însoțită de o slăbiciune musculară crescândă, până la imobilitate completă.

Etiologia și patogenia sunt puțin studiate. Se discută importanța anomaliei proteinelor structurale, a reticulului sarcoplasmatic, inervației, activității fermentative a celulelor musculare. Sunt caracteristice creșterea activității fermenților musculari în serul sanguin, tulburări electrofiziologice respective în mușchii afectați, creatinuria.

Clasificarea. În dependență de tipul de moștenire, vârstă, sexul bolnavilor, localizarea procesului și evoluția bolii se disting trei forme principale ale distrofiei musculare progresive: Duchenne, Erb și Leyden. Caracteristica morfologică a acestor forme de distrofie musculară este identică.

Distrofia musculară Duchenne (forma precoce) cu tipul recesiv de moștenire, cuplată cu cromozomul X, apare de obicei la vârsta de 3–5 ani, mai des la băieți. La început se afectează mușchii centurii pelviene, femururilor și gambelor, ulterior – a centurii scapulare și trunchiului. *Distrofia musculară Erb* (forma juvenilă) se moștenește autozomal dominant și se dezvoltă începând cu perioada de maturizare sexuală. Sunt afectați cu predilecție mușchii toracelui și centurii scapulare, uneori a feței (fața miopatică – fruntea netedă, închiderea incompletă a ochilor, buze groase). Este posibilă atrofia mușchilor spatelui, centurii pelviene, porțiunilor proximale ale extremităților. *Distrofia musculară Leyden* cu tipul autozomal recesiv de transmitere începe în copilărie sau în perioada pubertară și decurge mai repede comparativ cu forma juvenilă (Erb), dar mai benign decât forma precoce (Duchenne). Inițial distrofiei sunt supuși mușchii centurii pelviene și femururilor, apoi mușchii trunchiului și extremităților.

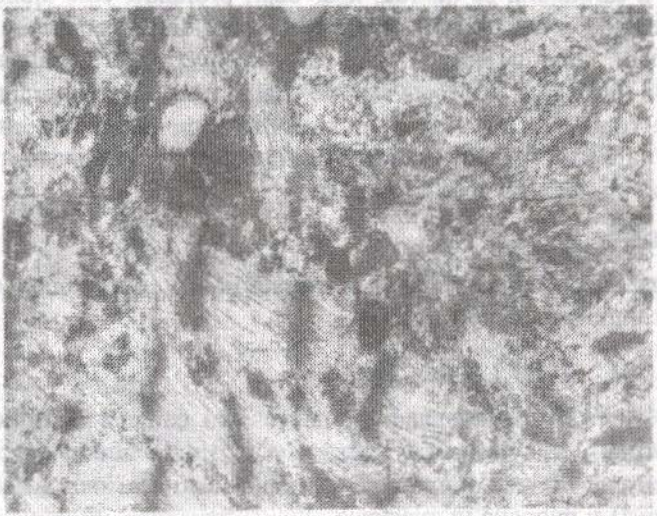


Fig. 247. Distrofie musculară Duchenne. Necroza fibrei musculare cu distrucţia miofibrilelor. X 12000.

Anatomia patologică. Muşchii sunt de obicei atrofiaţi, subţiaţi, săraci în mioglobină, din care cauză pe secţiune amintesc carnea de peşte. Volumul muşchilor poate fi şi mărit datorită proliferării ex vacuo a ţesutului adipos şi a ţesutului conjunctiv, fenomen caracteristic pentru distrofia musculară Duchenne *(distrofia musculară pseudohipertrofică).*

La examen microscopic fibrele musculare au diferite dimensiuni: concomitent cu cele atrofiate se întâlnesc şi fibre foarte mărite, nucleele fiind situate de obicei în centrul fibrelor. Sunt pronunţate leziunile distrofice ale fibrelor musculare (acumularea lipidelor, micşorarea conţinutului de glicogen, dispariţia striaţiei transversale), necroza şi fagocitoza lor. În unele fibre musculare se determină semne de regenerare. Printre fibrele musculare se acumulează celule adipoase. În evoluţia gravă a bolii se observă fibre musculare atrofiate unice printre proliferările extinse de ţesut adipos şi conjunctiv.

Modificările ultrastructurale ale fibrelor musculare sunt studiate mai detaliat în distrofia musculară Duchenne (fig.247). În debutul bolii se observă dilatarea reticulului sarcoplasmatic, focare de distrucţie a miofibrilelor, dilatarea spaţiilor interfibrilare, în care creşte conţinutul de glicogen, deplasarea nucleelor în centrul fibrei. În stadiul tardiv al bolii miofibrilele se supun fragmentării şi dezorganizării, mitocondriile se tumefiază, sistemul-T e dilatat; în fibrele musculare creşte numărul de incluziuni lipidice şi glicogenice, apar autofagolizozomii. În finalul bolii are loc condensarea fibrelor musculare, înconjurarea lor cu o substanţă hialiniformă, în jurul fibrelor musculare necrotizate apar macrofagi, celule adipoase.

Moartea bolnavilor în evoluţia gravă a distrofiei musculare progresive este cauzată, de regulă, de infecţii pulmonare.

MIASTENIA

Miastenia (de la gr. *myos* – muşchi, *asthenia* – slăbiciune) este o boală cronică, simptomul principal al căreia este slăbiciunea şi fatigabilitatea patologică a muşchilor

striaţi. Contracţia normală a muşchilor după funcţionarea activă pierde din forţă şi volum şi se poate întrerupe complet. După odihnă funcţia muşchilor se restabileşte. În stadiul avansat al bolii timpul de odihnă se măreşte, se creează impresia de paralizie a muşchilor. În miastenie se pot afecta orice muşchi ai corpului, dar mai frecvent muşchii ochilor (ptoza se dezvoltă în 80 % de cazuri), masticatori, de deglutiţie şi de vorbire. În extremităţi se afectează frecvent muşchii braţului şi ai femurului. Se pot afecta muşchii respiratori.

Boala se întâlneşte în orice vârstă (vârful morbidităţii – 20 de ani), de 3 ori mai frecvent la femei în comparaţie cu bărbaţii.

Etiologia şi patogenia. Etiologia nu este cunoscută. Se constată o corelaţie între anomaliile timusului şi miastenie. Timectomia duce adeseori la efect pozitiv. Dezvoltarea bolii este legată de micşorarea până la 90 % a numărului de receptori ai acetilcolinei la o unitate de placă motorie, fapt determinat de reacţii autoimune. Anticorpii la receptorii acetilcolinei au fost extraşi din timus, identificaţi în serul sanguin (la 85-90 % de bolnavi), cu ajutorul metodei imunoperoxidazice în membranele postsinaptice se evidenţiază permanent IgG şi C_3. Nu este exclus, că în blocajul receptorilor acetilcolinei participă nu numai anticorpi, dar şi celule imune efectoare.

Anatomia patologică. În timusul bolnavilor de miastenie se observă frecvent hiperplazia foliculară sau un timom. Muşchii scheletali de obicei sunt modificaţi puţin sau în stare de distrofie, uneori se constată atrofia şi necroza lor, aglomerări focale de limfocite printre celulele musculare. Cu ajutorul microscopiei electronice imune se pot detecta IgG şi C_3 în membranele postsinaptice. În ficat, glanda tiroidă, suprarenale şi alte organe se depistează infiltrate limfoide.

Complicaţiile apar mai frecvent în cazul afectării musculaturii respiratorii. Ventilaţia pulmonară neadecvată duce la dezvoltarea pneumoniei şi asfixiei, care, de obicei, sunt cauza nemijlocită a morţii.

BOLILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Bolile sistemului nervos central sunt foarte variate, la fel şi cauzele, care le provoacă. Ele pot fi dobândite şi înnăscute, cauzate de traume, infecţii, dereglări metabolice, boli ale sistemului cardiovascular (vezi *Boala hipertonică, Ateroscleroza, Bolile cerebrovasculare*).

Bolile sistemului nervos central se împart în distrofice ("degenerative"), demielinizante, inflamatorii şi tumorale. În *bolile distrofice (degenerative)* predomină leziunile neuronilor, iar localizarea preferenţială a procesului poate fi diferită: scoarţa cerebrală (de exemplu, în boala Alzheimer), ganglionii bazali şi mezencefalul (de exemplu, coreea Huntington, parkinsonismul), motoneuronii, (de exemplu, scleroza laterală amiotrofică). Distrofice după natura lor sunt bolile sistemului nervos central, determinate de deficitul unui şir de substanţe (tiamina, vitamina B_{12}), de dereglări metabolice (encefalopatia hepatică), de acţiunea factorilor toxici (alcoolul) sau fizici (radiaţia).

Din grupul bolilor *demielinizante* ale sistemului nervos central fac parte bolile în care se alterează primar tecile mielinice, aflate sub controlul oligodendrogliei (boli demielinizante primare). Spre deosebire de aceasta demielinizarea secundară este

legată de alterarea axonilor. Cea mai frecventă boala din acest grup este scleroza diseminată.

Bolile inflamatorii ale sistemului nervos central se împart în meningite (vezi *Infecţiile infantile*) şi encefalite. Dacă procesul cuprinde simultan meningele şi ţesutul cerebral, atunci avem o meningoencefalită.

Bolile tumorale ale sistemului nervos central au un şir de trăsături specifice (vezi *Tumorile sistemului nervos şi ale meningelor*).

Dintre bolile sistemului nervos central vor fi expuse exemple tipice din fiecare grup: boala Alzheimer, scleroza laterală amiotrofică, scleroza difuză, encefalitele; tumorile sistemului nervos central au fost descrise mai înainte (vezi *Tumorile sistemului nervos şi ale meningelor*).

BOALA ALZHEIMER

Boala Alzheimer este considerată demenţă presenilă (de la lat. *de* – negare, *mens, mentis* – minte, spirit). Un şir de autori privesc boala Alzheimer mai larg, incluzând în ea nu numai demenţa presenilă, dar şi cea senilă, precum şi boala Pick. Acestea de la urmă se deosebesc de alte demenţe, condiţionate de infarcte cerebrale, hidrocefalie, encefalite, infecţie virotică lentă, boli de acumulare. Demenţa presenilă se caracterizează prin demenţa progresivă la oameni în vârstă de 40-65 ani; dacă manifestările bolii apar după 65 ani, demenţa se consideră senilă. În boala Pick la demenţa presenilă totală se asociază tulburarea vorbirii.

Boala Alzheimer decurge cu tulburări intelectuale pronunţate şi labilitate emoţională, totodată simptomatologia neurologică de focar lipseşte. Manifestările clinice ale bolii sunt legate cu atrofia generală progresivă a creierului, în deosebi a regiunilor frontală, temporală şi occipitală.

Etiologia şi patogenia. Cauzele şi dezvoltarea bolii nu sunt suficient de clare. Se presupunea, că cauza bolii este deficitul dobândit de acetilcolină şi fermenţii ei în structurile scoarţei cerebrale. În ultimul timp s-a demonstrat, că manifestările clinice ale bolii Alzheimer sunt generate de *amiloidoza cerebrală senilă,* care se observă în 100 % de cazuri. În legătură cu aceasta a apărut tendinţa de a considera boala Alzheimer o formă a amiloidozei cerebrale senile. Depunerile de amiloid se depistează în *plăcile senile, vasele cerebrale şi meninge,* precum şi în plexurile coroide. S-a stabilit, că proteina amiloidului cerebral este reprezentată de proteina 4 CD-a, gena căreia este localizată în cromozomul 21. Pe lângă sinteza fibrilelor extracelulare ale amiloidului, care sunt baza plăcii senile, în boala Alzheimer este pronunţată şi patologia structurilor fibrilare intracelulare – proteinelor citoscheletului. Ea se manifestă prin acumularea în citoplasma neuronilor a filamentelor răsucite câte două şi a tubulilor drepţi, care pot umple tot corpul celulei, formând *plexuri neurofibrilare* caracteristice. Filamentele plexurilor neurofibrilare au diametrul de 7-9 nm, prezintă reacţie pozitivă la un şir de proteine specifice (proteina -tau), proteinele microtubulilor şi neurofilamentelor. Patologia citoscheletului în boala Alzheimer este pronunţată şi în dendritele proximale, în care se acumulează microfilamentele de actină (corpusculii Hirano). Interrelaţiile dintre patologia citoscheletului şi amiloidoză sunt studiate insuficient, dar amiloidul apare în ţesutul cerebral înaintea modificărilor neurofibrilare.

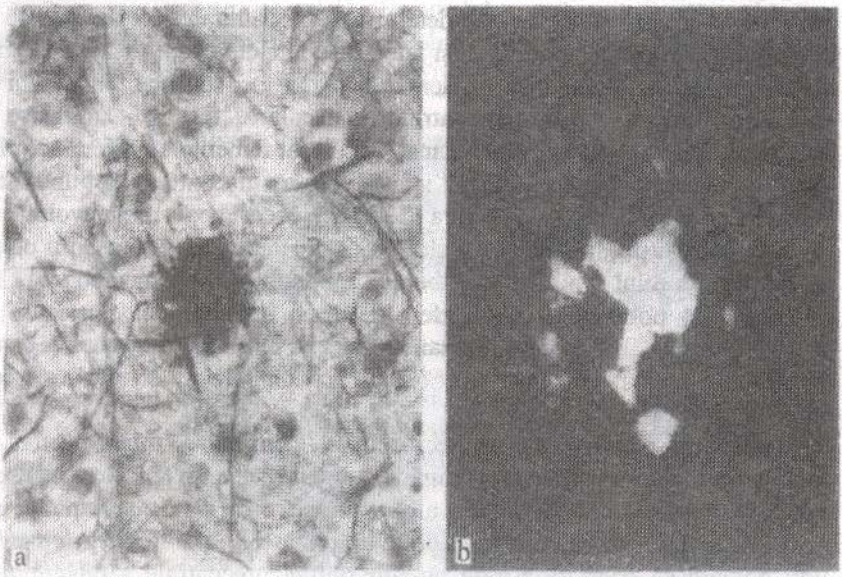


Fig. 248. Boala Alzheimer.

a – placă senilă, impregnare argentică după Bielschowsky; b – anizotropia amiloidului în câmpul de polarizare. Colorație cu roșu de Congo.

Anatomia patologică. La autopsie se constată atrofia scoarței cerebrale (epuizarea cortexului în lobii frontali, temporali și occipitali). În legătură cu atrofia creierului deseori se dezvoltă hidrocefalia.

La examen microscopic în cortexul lobilor atrofiați, hipocamp și amigdale se observă plăci senile, plexuri (ghemuri) neurofibrilare, leziuni ale neuronilor, corpusculi Hirano. Plăcile senile și plexurile neurofibrilare se depistează în toate regiunile scoarței cerebrale, cu excepția zonelor motorii și senzitive, plexurile neurofibrilare sunt mai frecvente și în nucleul bazal Meynert, corpusculii Hirano se observă în neuronii din hipocamp.

Plăcile senile sunt constituite din focare de depuneri amiloide, înconjurate de filamente răsucite în perechi (fig.248); la periferia plăcilor se constată celule microgliale, uneori astrocite. Plexurile neurofibrilare sunt reprezentate de filamente răsucite câte două în formă de spirală, depistate prin metode de impregnare cu argint. Ele apar sub formă de ghemuri sau noduli de material fibrilar și tubuli drepți în citoplasma neuronilor; ultrastructural masele filamentoase sunt identice neurofilamentelor. Neuronii în regiunile afectate se micșorează în dimensiuni, citoplasma este vacuolizată, conține granule argintofile. Corpusculii Hirano, depistați în dendritele proximale, au aspectul de incluziuni eozinofile și prezintă aglomerări de filamente orientate de actină.

Cauza morții în boala Alzheimer sunt de obicei infecțiile respiratorii, bronhopneumonia.

SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ

Scleroza laterală amiotrofică (boala Charcot) este o boală progresivă a sistemului nervos determinată de alterarea concomitentă a neuronilor motori din cordoanele anterioare şi laterale ale măduvei spinării şi a nervilor periferici. Este caracteristică dezvoltarea lentă a parezelor spastice, îndeosebi a muşchilor mâinilor, la care se asociază atrofia musculară, reflexe tendinoase şi periostice exagerate. Bărbaţii suferă de 2 ori mai des, decât femeile. Manifestările clinice ale bolii încep de obicei în vârstă mijlocie, iar progresarea necontenită a tulburărilor motorii se poate solda cu moartea peste câţiva (2-6) ani. Uneori boala are o evoluţie acută.

Etiologia şi patogenia. Cauzele şi mecanismele dezvoltării bolii nu sunt cunoscute. Se discută rolul virusurilor, tulburărilor imunologice şi metabolice. Unii bolnavi au în anamneză poliomielita. În astfel de cazuri în bioptatele din jejun se depistează antigenul virusului poliomielitic, iar în sânge şi în glomerulii renali – complexe imune. În baza acestor date se presupune, că scleroza laterală amiotrofică este condiţionată de infecţia virotică cronică.

Anatomia patologică. La necropsie se constată atrofia selectivă a rădăcinilor anterioare motorii ale măduvei spinării; totodată rădăcinile posterioare senzitive rămân normale. Pe secţiuni transversale ale măduvei spinării tractele laterale cortico-spinale sunt condensate, de culoare albicioasă, delimitate de alte tracte printr-o linie clară. La unii bolnavi se constată atrofia circumvoluţiei precentrale a creierului mare, uneori sunt supuse atrofiei perechile VIII, X şi XII de nervi cranieni. În toate cazurile este pronunţată atrofia muşchilor scheletali.

La examen microscopic în coarnele anterioare ale măduvei spinării se observă modificări pronunţate ale celulelor nervoase: ele sunt zbârcite sau în formă de umbre; se constată zone mari lipsite de neuroni. Focare de dispariţie a neuronilor se constată şi în trunchiul cerebral şi circumvoluţia precentrală. În fibrele nervoase ale porţiunilor alterate ale măduvei spinării se constată demielinizarea, tumefierea neregulată a axonilor cu dezagregarea şi distrucţia lor ulterioară. Demielinizarea fibrelor nervoase se extinde şi asupra nervilor periferici. Căile piramidale deseori sunt antrenate în proces pe tot traiectul lor – măduva spinării şi bulbul rahidian până la cortexul emisferelor mari.

Se constată de obicei proliferarea reactivă a celulelor gliei. Au fost depistate infiltrate limfoide neînsemnate în măduva spinării, membrana ei şi nervii periferici de-a lungul vaselor.

Cauza morţii bolnavilor de scleroză laterală amiotrofică este caşexia sau pneumonia prin aspiraţie.

SCLEROZA DISEMINATĂ

Scleroza diseminată (scleroza multiplă) este o boală cronică progresivă a sistemului nervos central, caracterizată prin formarea în măduva spinării şi creier (cu predominanţă în substanţa albă) a focarelor diseminate de demielinizare, în care are loc proliferarea gliei cu formarea focarelor de scleroză – a plăcilor. Scleroza diseminată este o boală frecventă a sistemului nervos. Debutează de obicei la vârsta de 20–40 ani,

mai des la bărbaţi, evoluează ondulant, perioadele de ameliorare alternează cu acutizări ale bolii. Localizarea variată şi multiplă a focarelor de leziune a măduvei spinării şi a creierului determină polimorfismul manifestărilor clinice ale bolii: tremurătura intenţională, nistagmus, vorbire scandată, exagerarea pronunţată a reflexelor tendinoase, paralizii spastice, tulburări vizuale. Evoluţia bolii este diferită. Este posiblă evoluţia acută şi gravă (formele acute ale bolii), cu dezvoltarea rapidă a orbirii şi

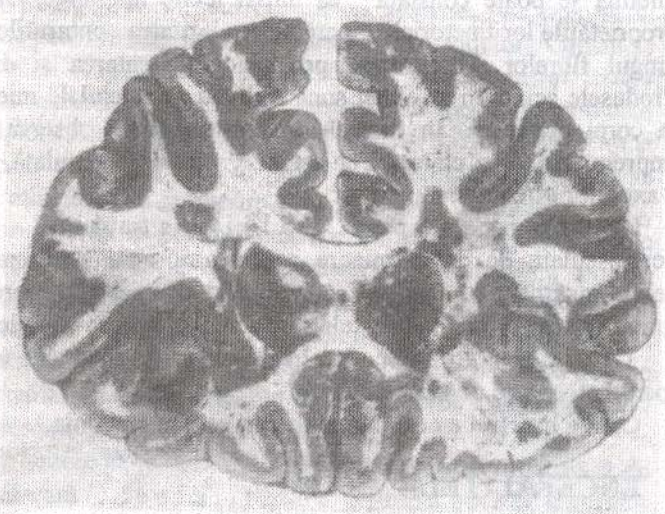


Fig. 249. Scleroză multiplă. Plăci multiple pe secţiunea encefalului (după M.Eder şi P.Ghedik).

tulburări cerebelare, este posibilă şi evoluţia uşoară cu disfuncţia neînsemnată a sistemului nervos central şi restabilirea ei rapidă.

Etiologia şi patogenia. Cauzele bolii rămân neelucidate. Mai verosimilă este originea virotică a bolii, la 80 % de bolnavi în sânge se depistează anticorpi antivirotici, dar spectrul acestor anticorpi este destul de larg. Se presupune, că virusul posedă tropism faţă de celulele oligodentrogliei, care participă la procesele de mielinizare. Nu se exclude şi rolul autoimunizării în dezvoltarea şi progresarea bolii. Există dovezi de agresivitate imună faţă de mielină şi celulele oligodendrogliei.

Este bine studiată morfogeneza plăcilor sclerotice în scleroza diseminată. Mai întâi apar focare proaspete de demielinizare în jurul venelor, care se asociază cu procese de remielinizare. Vasele în focarele lezionale sunt dilatate şi înconjurate de infiltrate din celule limfoide şi plasmocite. Ca răspuns la distrucţie are loc proliferarea celulelor gliale, produsele dezagregării mielinei fiind fagocitate de macrofagi. Finalul acestor modificări este scleroza.

Anatomia patologică. La exterior porţiunile superficiale ale creierului şi măduvei spinării sunt puţin modificate, uneori se constată edem şi îngroşarea leptomeningelor. Pe secţiune în creier şi în măduva spinării se observă un număr mare de plăci de culoare cenuşie diseminate în substanţa albă (uneori ele au o nuanţă roză sau gălbuie), cu conturul clar, diametrul până la câţiva centimetri (fig.249). Plăcile întotdeauna sunt multe la număr. Ele se pot contopi, cuprinzând teritorii mari. Deosebit de des ele se depistează în jurul ventriculelor creierului, în măduva spinării şi bulbul rahidian, trunchiul cerebral şi talamus, în substanţa albă a cerebelului, mai puţine plăci sunt în

emisferele creierului mare. În măduva spinării focarele lezionale se pot localiza simetric. Adeseori sunt alterați nervii optici, chiasma, căile optice.

La examen microscopic în stadiul precoce se depistează focare de demielinizare, de obicei în jurul vaselor sanguine, mai ales a venelor și venulelor *(demielinizarea perivenoasă).* Vasele sunt înconjurate de obicei de limfocite și celule mononucleare, axonii rămânând intacți. Cu ajutorul coloraților speciale la mielină se poate constata , că inițial tecile mielinice sunt tumefiate, se modifică proprietățile lor tinctoriale, apare neregularitatea contururilor lor, îngroșări sferice de-a lungul fibrelor. Ulterior se produce fragmentarea și distrucția tecilor mielinice. Produsele scindării mielinei sunt înglobate de celulele microgliei, care se transformă în corpi granuloși. În focarele proaspete se pot observa modificări ale axonilor – impregnarea lor pronunțată cu argint, grosimea neregulată, umflături; distrucția severă a axonilor este un fenomen rar.

La progresarea bolii (stadiul tardiv) focarele mici perivasculare de demielinizare confluează, apar proliferate din celule microgliale, celule încărcate cu lipide. Ca rezultat al reacției gliale productive se formează plăci tipice, în care oligodendrocitele sunt rare sau lipsesc complet.

La acutizarea bolii pe fondul focarelor vechi, a plăcilor tipice, apar focare proaspete de demielinizare.

Cauza morții de cele mai multe ori este pneumonia.

ENCEFALITELE

Encefalitele (de la gr. *enkephalon* – creier) prezintă inflamație a creierului, generată de infecție, intoxicație sau traumatism. Encefalitele infecțioase pot fi provocate de virusuri, bacterii, fungi, dar mai mare importanță prezintă encefalitele virotice.

Encefalitele virotice apar la acțiunea asupra creierului a diferitelor virusuri – arbovirusuri, enterovirusuri, citomegalovirusuri, virusurile herpesului, rabiei, a multor infecții infantile ș.a. Boala poate avea evoluție acută, subacută și cronică, poate varia după gravitate în dependență de manifestarea semnelor clinice (stupoare, comă cerebrală, delir, paralizii ș.a.). Diagnosticul etiologic al encefalitei virotice se bazează pe testele serologice. Examenul morfologic permite a suspecta, iar deseori și a stabili etiologia encefalitei virotice. Etiologia virotică a encefalitei este confirmată de:

1) infiltratele inflamatorii mononucleare din limfocite, plasmocite și macrofagi;

2) proliferarea difuză a microgliei și oligodendrogliei cu formarea celulelor în formă de bastonaș și amiboide;

3) neuronofagia cu formarea nodulilor neurofagici;

4) incluziunile intranucleare și intracitoplasmatice. Morfopatologul poate stabili etiologia encefalitei virotice prin identificarea agentului patogen în țesutul (bioptatul) cerebral cu ajutorul metodelor imunohistochimice și metodei de hibridizare *in situ*.

Cel mai des se întâlnește encefalita acariană.

ENCEFALITA ACARIANĂ

Encefalita acariană (encefalita acariană de primăvară-vară) este o boală virotică acută cu focalitate naturală, transmisă pe cale alimentară sau facultativă. Focarele bolii se întâlnesc într-un şir de ţări europene şi asiatice, mai ales în păduri, dar chiar şi în focarele naturale numărul bolnavilor nu depăşeşte câteva sute.

Etiologia, epidemiologia, patogenia. Virusul encefalitei acariene se raportă la arbovirusuri, conţine ARN şi se poate multiplica în organismul artropodelor. Virusul se transmite omului prin intermediul căpuşelor de păşune *(Ixodes persulcatus şi Ixodes ricinus)*, care sunt rezervorul natural al virusului. Virusul nimereşte în stomacul acarianului cu sângele animalelor sălbatice infectate (burunducii, şoarecii de câmp şi păsările – rezervorul temporar al infecţiei). Din stomacul acarianului virusul se propagă în toate organele lui, atingând cea mai mare concentraţie în glandele salivare, ovar şi ouă. Infectarea ouălor determină posibilitatea transmiterii virusului pe cale transovarială descendenţilor căpuşelor, prin salivă virusul se răspândeşte printre animale. Femelele sexual mature "se hrănesc" pe animalele domestice – vite cornute mari, capre, oi, câini. În localităţi importanţă epidemiologică prezintă caprele, cu laptele cărora virusul se transmite pe cale alimentară. La transmiterea virusului pe această cale se dezvoltă aşa-numita meningoencefalita bifazică (omul se molipseşte şi la înţepătura căpuşelor), care deseori are un caracter familial.

Boala se caracterizează prin sezonalitate: izbucnirile epidemice se înregistrează de obicei în perioada de primăvară-vară (e n c e f a l i t a d e p r i m ă v a r ă), mai rar – toamna. Perioada de incubaţie este de 7-20 zile. Boala începe acut, apare febra, dureri de cap puternice, tulburări de cunoştinţă, uneori crize epileptiforme, simptome meningeale, pareze şi paralizii (în evoluţia gravă a bolii). În e v o l u ţ i a l e n t ă se observă scăderea memoriei. Muşchii se atrofiază, mişcările se restabilesc parţial. Sunt caracteristice pareza şi atrofia muşchilor gâtului (capul atârnat) şi a muşchilor segmentelor proximale ale extremităţilor superioare. În e v o l u ţ i a c r o n i c ă se dezvoltă sindromul de epilepsie Kojevnikov.

În perioada izbucnirii epidemice sunt frecvente *formele fruste ale bolii* fără semne vădite de afectare a sistemului nervos, uneori *forme meningiale*. În aşa forme are loc restabilirea relativ completă a bolnavului.

Anatomia patologică. Macroscopic se constată hiperemia vaselor creierului, tumefierea ţesutului lui, hemoragii mici. T a b l o u l m i c r o s c o p i c depinde în mare măsură de stadiul şi caracterul evoluţiei bolii: în f o r m e l e a c u t e predomină dereglări circulatorii şi reacţia inflamatoare exsudativă, sunt frecvente infiltratele perivasculare şi neuronofagia. În e v o l u ţ i a l e n t ă a bolii devine mai importantă reacţia proliferativă a gliei, inclusiv a celei astrocitare, şi destrucţia focală a sistemului nervos (zone cu caracter spongios, aglomerări de corpi granuloşi). E v o l u ţ i a c r o n i c ă a encefalitei se caracterizează prin glioză fibrilară, demielinizare, uneori atrofia anumitor porţiuni ale creierului.

Cauza morţii. În perioada precoce a bolii (peste 2-3 zile) moartea poate surveni în urma tulburărilor bulbare. Cauzele morţii în perioadele tardive ale bolii sunt diferite.

BOLILE INFECȚIOASE

Infecțioase se numesc maladiile, cauzate de agenți infecțioși – virusuri, bacterii, fungi. Afecțiunile produse prin pătrunderea în organism a protozoarelor și helminților se numesc boli invazive.

Actualmente unele boli infecțioase sunt lichidate, dar multe din ele, îndeosebi cele virale, prezintă un mare pericol pentru populație. Totodată sau mai păstrat focare endemice ale unor boli infecțioase, care grație mijloacelor de transport contemporane pot fi vehiculate ușor în alte țări.

Procesul infecțios este foarte complicat și dezvoltarea lui este determinată atât de particularitățile agentului patogen, cât și de starea reactivității macroorganismului. Particularitățile microorganismului – agentul patogen al bolii infecțioase – sunt determinate nu numai de structura lui, componența chimică, proprietățile antigenice, dar și de caracterul interrelațiilor cu organismul-gazdă. Rezultatul acestei interrelații depinde în mare măsură de starea sistemelor de protecție ale organismului – *fagocitară* (leucocite neutrofile și fagocite monocitare) și *imună*, îndeosebi a sistemului de imunitate umorală.

Coexistența micro- și macroorganismului se poate manifesta sub trei aspecte: a) simbioză – coexistența microbului și a macroorganismului în interesele fiecăruia (de exemplu, bacilul coli în intestin); b) comensalism (din franc. *commensal* – tovarăș de masă), în cadrul căruia microbul și macroorganismul nu se influențează reciproc; c) parazitism – existența microbului pe contul macroorganismului, ceea ce duce la dezvoltarea bolii. Sub influența diverșilor factori exogeni și endogeni interrelațiile dintre micro- și macroorganism se pot deregla în favoarea microorganismului, care capătă însușiri patogene. În aceste condiții comensalul indiferent sau simbiontul inofensiv devine parazit și provoacă îmbolnăvirea. Astfel de situații iau naștere la tratarea cu multe preparate, în primul rând cu antibiotice, care dereglează echilibrul instalat al florei microbiene. Boala infecțioasă poate fi și o consecință a slăbirii sistemelor fagocitar și imun ale organismului, fenomen întâlnit, de exemplu, în tratamentul cu imunodepresanți și remedii citostatice.

Majoritatea agenților patogeni nimeresc în organismul omului din mediul ambiant prin porți de intrare, de exemplu, prin intestin cu alimente, prin plămâni cu aerul inspirat, prin înțepături de insecte, prin pielea lezată sau mucoase etc. În aceste cazuri avem o *infecție exogenă*.

Contaminarea poate avea loc și pe cale *endogenă*, o astfel de infecție este numită *endogenă* sau *autoinfecție*.

Diverși agenți infecțioși provoacă diferite reacții tisulare, ceea ce e deosebit de demonstrativ în infecțiile bacteriene și virale. Bacteriile, pătrunzând în țesuturi, provoacă, de regulă, *inflamație*. Virusurile, subordonând celulele-gazde mecanismelor sale de reproducere, pot induce *distrofia și necroza* celulelor, precum și *proliferarea și transformarea* acestora; reacția inflamatoare în mare măsură este secundară.

În cadrul procesului infecțios, indiferent de caracterul agentului patogen, apar reacții imune, îndreptate la distrugerea și eliminarea infectului. Anticorpii, care circulă prin sânge, se produc ca răspuns la stimularea antigenică a sistemului imun. Compușii antigenului cu anticorpul în prezența complementului exercită o acțiune

antimicrobiană şi antitoxică, asigurând imunitatea umorală postinfecţioasă. Influienţa antigenică de lungă durată în boala infecţioasă duce la *sensibilizarea* organismului, apariţia *reacţiilor de hipersensibilitate* atât de tip imediat, cât şi întârziat (reacţii alergice). De aici reiese că leziunile tisulare în bolile infecţioase se pot dezvolta nu numai sub influenţa infectului, dar şi în legătură cu reacţiile de hipersensibilitate.

Caracteristica clinico-morfologică. Pentru bolile infecţioase sunt caracteristice un şir de semne comune:

1. Fiecare boală infecţioasă are agentul său patogen, care se depistează în sângele sau excretele bolnavului.
2. Agentul patogen al bolii infecţioase are porţi de intrare, caracteristice pentru fiecare infecţie.
3. În boala infecţioasă se formează afectul (f o c a r u l) primar, care apare de obicei la nivelul porţilor de intrare. Afectul primar reprezintă un focar de inflamaţie. În răspândirea limfogenă a infecţiei procesul inflamator ia naştere atât în vasele limfatice aferente *(limfangită)* cât şi în ganglionii limfatici regionari *(limfadenită)*. Această combinare a afectului primar, limfangitei şi limfadenitei în boala infecţioasă ne permite să vorbim despre *complexul infecţios primar*. În unele infecţii el este bine exprimat (tuberculoză, sifilis, tularemie), în altele – practic nu se dezvoltă, procesul căpătând de la început un caracter generalizat (tifosul exantematic şi febra recurentă, malaria).
4. Calea de răspundere a infecţiei din focarul sau complexul primar poate fi *limfogenă, hematogenă, intracanaliculară, perineurală şi prin contact.*
5. Fiecare boală infecţioasă se caracterizează prin modificări locale, dezvoltate într-un anumit ţesut sau organ (în intestinul gros în dizenterie, în celulele coarnelor anterioare ale măduvei spinării în poliomielită, în pereţii vaselor mici în tifosul exantematic), tipice într-o măsură sau alta pentru boala dată.
6. În bolile infecţioase se dezvoltă un şir de m o d i f i c ă r i g e n e r a l e: erupţii cutanate, vasculite, procese hiperplastice în ganglionii limfatici, splină, măduva oaselor; procese inflamatoare în ţesutul interstiţial şi modificări distrofice în organele parenchimatoase.

Boala infecţioasă are de cele mai multe ori o evoluţie c i c l i c ă, parcurgând mai multe perioade: *de incubaţie, prodromală şi perioadele manifestărilor de bază ale bolii* (fazele de intensificare a simptomelor, de stare şi de stingere sau involuţie a bolii). Boala infecţioasă se poate solda prin î n s ă n ă t o ş i r e, poate căpăta e v o l u ţ i e c r o n i c ă, sau devine cauza p u r t ă t o r u l u i d e g e r m e n i. Foarte des ea este însoţită de diferite complicaţii, care pot cauza moartea.

Clasificarea. Bolile infecţioase pot fi sistematizate după câteva criterii.

După c r i t e r i u l b i o l o g i c: 1) antroponoze – boli infecţioase întâlnite numai la om; 2) antropozoonoze – boli infecţioase întâlnite la om şi la animale; 3) biocenoze – grup de antroponoze şi antropozoonoze transmise prin înţepăturile insectelor, care servesc drept mediu de înmulţire al agentului patogen.

După c r i t e r i u l e t i o l o g i c: 1) infecţii virale; 2) rickketsioze; 3) infecţii bacteriene; 4) micotice; 5) protozoice; 6) parazitare. Infecţiile pot fi exogene şi endogene. În continuare toate maladiile infecţioase vor fi descrise după criteriul etiologic.

După m e c a n i s m u l d e t r a n s m i t e r e: 1) infecţii intestinale, generate de pătrunderea infectului cu alimentele; 2) infecţii ale căilor respiratorii, transmise pe cale aerogenă; 3) "infecţii sanguine" (transmisibile), transmise prin

intermediul artropodelor hematofage; 4) infecţii ale tegumentelor exterioare, ale ţesutului celular şi ale muşchilor scheletali (contaminarea are loc prin acţiunea unor factori infectaţi ai mediului extern; traumă cu un obiect infectat); 5) infecţii cu diverse mecanisme de transmitere.

După caracterul manifestărilor clinico-anatomice se disting infecţii cu lezarea preponderentă a: 1) tegumentelor (pielii şi a anexelor cutanate, mucoaselor exterioare), ţesutului celular şi a muşchilor scheletali; 2) căilor respiratorii; 3) tubului digestiv; 4) sistemului nervos; 5) sistemului cardiovascular; 6) sistemului sanguin şi ale altor ţesuturi din mediul intern al organismului; 7) aparatului uro-genital.

După caracterul evoluţiei se disting infecţii: 1) acute; 2) cronice; 3) latente; 4) lente.

VIROZELE

Afecţiunile virotice sau *virozele* sunt diverse, fapt determinat în primul rând de multitudinea de virusuri, ce dispun de o înaltă contagiozitate şi capacitate de a provoca epidemii şi pandemii. E diversă şi evoluţia infecţiilor virale. Ele pot fi nu numai acute şi cronice, dar latente şi lente, ultimelor atribuindu-li-se o deosebită atenţie. *Virozele lente* au o perioadă de incubaţie de lungă durată (uneori multianuală), se caracterizează prin persistenţa şi acumularea agentului patogen în organism, printr-o evoluţie progresantă şi îndelungată a afecţiunii, care în majoritatea cazurilor se soldează cu moartea. Diversitatea infecţiilor virale este determinată şi de capacitatea lor de a afecta selectiv celulele anumitor organe şi ţesuturi *(tropismul virusurilor)*. Pătrunderea virusului în celulă este condiţionată, pe de o parte, de caracterul receptorilor membranei celulei (glicoproteidă sau lipoproteidă), iar pe de alta – de particularităţile "fermentului de pătrundere" a virusului. Astfel, virusurile gripei şi adenovirusurile, ce conţin fermenţi specifici (neuroaminopeptidaza, mucinaze), reacţionează cu receptorii glicoproteidici (polizaharidele) şi pătrund uşor în citoplasma şi nucleul celulelor epiteliale ale căilor respiratorii. Virusul poliomielitei reacţionează cu receptorii lipoproteidici, care au afinitate faţă de ţesutul medular, bogat în lipide, şi pătrunde în citoplasma neuronului. Fermenţii celulei distrug proteinele-capsomeri ale virusului şi ca urmare, are loc eliberarea acidului nucleic viral în citoplasmă şi includerea lui în ultrastructura celulei-gazdă.

Manifestările morfologice ale *corelaţiilor virusului cu celula-ţintă* sunt diverse: 1) acţiunea citolitică a virusului (gripa, hepatita virală A); 2) integrarea virusului cu genomul celulei fără distrucţia ei pronunţată (hepatita virală B); 3) proliferarea celulelor ţintă (paragripa, variola); 4) transformarea gigantocelulară (rujeola, infecţia respiratorio-sinciţială); 5) formarea de corpusculi-incluziuni (gripa, infecţia adeno-virotică, rabia). Totodată, e necesar de menţionat, că integrarea virusului cu genomul celulei poate constitui baza acţiunii oncogene a unor virusuri.

INFECȚIILE VIRALE RESPIRATORII ACUTE

Infecțiile virale respiratorii acute (IVRA) constituie un grup de maladii infecțioase acute ale organelor respiratorii asemănătoare din punct de vedere clinic și morfologic, provocate de virusuri pneumotrope. Aceste infecții au o răspândire largă și în țările dezvoltate depășesc morbiditatea globală prin alte infecții. IVRA apar mai ales în perioada rece a anului și evoluează sub formă de cazuri sporadice, epidemii și pandemii.

Dintre IVRA cele mai importante sunt gripa, paragripa, infecțiile adenovirotică și respiratoro-sincițială.

Gripa

G r i p a (din franc. *grippe* – a înșfăca) este o IVRA, provocată de virusurile gripale. În afară de om, această maladie poate fi întâlnită la multe mamifere (cai, porci, câini, vitele cornute) și păsări. Sursa de îmbolnăvire a oamenilor este numai omul bolnav. E posibilă hibridizarea virusurilor animalelor și ai omului, ceea ce duce la variabilitatea agentului patogen și apariția tulpinilor pandemic periculoase.

Etiologia. Agenții patogeni ai gripei sunt niște virusuri pneumotrope ce conțin ARN a trei variante serologice antigenice A (A_1, A_2), B și C, care fac parte din familia Orthomyxoviridae. Particulele virusului gripal (virionii) au forma rotundă, cu diametrul de 80-100 nm, constau dintr-o moleculă de ARN, circumscrisă de o membrană lipoglicoproteidică (capsidă). Grație prezenței unor receptori specifici capsida asigură absorbția virusului pe celulele epiteliale. Cu ajutorul neuroaminidazei virusul dizolvă membrana și pătrunde în interiorul celulei gazdă. ARN-polimeraza activează reproducerea virusului.

Patogenia. Infecția se răspândește pe cale aerogenă. Perioada de incubație durează 2 – 4 zile. Absorbția primară, pătrunderea și multiplicarea virusului are loc în celulele epiteliului bronhiolar și alveolar, în endoteliul capilarelor, ceea ce duce la viremie primară. Reproducerea virusului în celulele epiteliale ale bronhiolelor și plămânilor este însoțită de necroza lor și eliberarea agentului patogen, care populează epiteliul bronhiilor și al traheei. Bronșita și traheita acută sunt primele semne clinice ale debutului maladiei. Virusul gripal exercită o acțiune citopatică (citolitică) asupra epiteliului bronhiilor și a traheei, provoacă distrofia lui, necroza, descuamarea. Dereglarea integrității barierei epiteliale a bronhiilor și a traheei determină apariția viremiei secundare, asigurându-i virusului posibilitatea de a-și manifesta unele proprietăți, dintre care în patogenia gripei prezintă importanță acțiunea *vasopatică sau vasoparalitică* (hiperemie, staze, plasmo- și hemoragie) și *inhibarea sistemelor de protecție ale organismului* – leucocitelor neutrofile (inhibarea fagocitozei), fagocitelor monocitare (inhibarea chimiotactismului și a fagocitozei), sistemului imun (dezvoltarea alergiei, apariția complexelor imune toxice). Acțiunea vasopatică și imunodepresantă a virusului gripal condiționează *asocierea infecției secundare*, determină caracterul modificărilor locale (rinită, faringită, traheită, bronșită, pneumonie) și generale (dereglări circulatorii, distrofia elementelor parenchimatoase, inflamație).

Pătrunderea virusului nu totdeauna duce la dezvoltarea unui proces infecțios acut. Sunt posibile forme latente (asimptomatice) și cronice ale bolii, care au o mare importanță, mai cu seamă în patologia perinatală.

Anatomia patologică. Modificările în caz de gripă sunt diverse şi depind de gravitatea evoluţiei ei, care, la rândul său este determinată de tipul agentului patogen (gripa A_2 are o evoluţie mai gravă), de forţa cu care acesta acţionează, de starea macroorganismului şi asocierea infecţiei secundare. Se disting forme de gripă uşoară (de ambulator), semigravă şi gravă.

Forma uşoară de gripă se caracterizează prin lezarea mucoasei căilor respiratorii superioare, unde se dezvoltă o rinolaringotraheobronşită catarală acută. Mucoasa devine tumefiată, hiperemiată, cu un secret sero-mucos abundent. Microscopic pe fondul hiperemiei, edemului şi infiltraţiei limfoido-celulare a stratului subepitelial se observă distrofia hidropică a celulelor epiteliului ciliat, pierderea de către acestea a cililor; se intensifică activitatea secretoare a celulelor caliciforme şi a glandelor sero-mucoase, numeroase celule epiteliale se descuamează. E caracteristică prezenţa în citoplasma celulelor epiteliale a unor *incluziuni bazofile şi oxifile (fucsinofile).* Incluziunile bazofile mici reprezintă microcolonii ale virusului gripal, fapt confirmat prin metoda anticorpilor fluorescenţi (fig.250). Incluziunile oxifile sunt un produs al reacţiei celulei la pătrunderea virusului şi apar la distrucţia în focar a organitelor ei. Incluziunile citoplasmatice şi antigenul gripal pot fi depistate în frotiuri-amprente de pe mucoasa nazală în debutul gripei, ceea ce prezintă importanţă în diagnosticarea maladiei. Forma uşoară de gripă evoluează favorabil, şi peste 5-6 zile sfârşeşte prin restabilirea completă a mucoasei căilor respiratorii superioare şi vindecare.

Gripa semigravă antrenează în procesul patologic nu numai mucoasa căilor respiratorii superioare, dar şi a bronhiilor mici, bronhiolelor, precum şi a parenchimu-

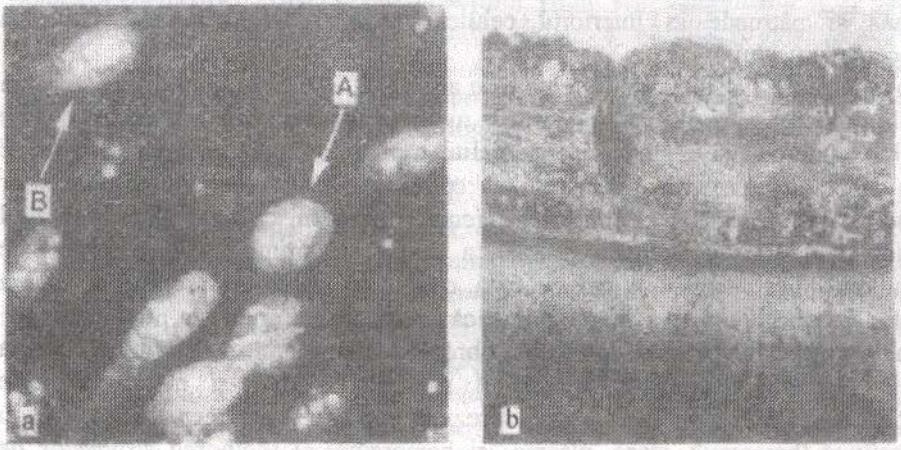


Fig. 250. Gripă.

a – luminiscenţa specifică a virusului în nuclee (A) şi zona perinucleară (B); b – traheită necrotică.

lui pulmonar. În trahee şi bronhii se instalează o *inflamaţie sero-hemoragică,* uneori cu focare de necroză a mucoasei (traheita necrotică, vezi fig. 250). Celulele epiteliale se descuamează pe arii extinse sub formă de straturi, umplând lumenul bronhiilor, ceea ce duce la dezvoltarea focarelor de atelectazie şi emfizem pulmonar acut. Pe fondul hiperemiei, porţiunilor de atelectazie şi a emfizemului acut apar *focare de pneumonie gripală* (fig.251, p.471): în alveole se constată exsudat seros, macrofagi alveolari, celule descuamate ale epiteliului alveolar, eritrocite, leucocite neutrofile solitare; septurile alveolare sunt îngroşate pe contul proliferării celulelor septale şi a

infiltrației cu celule limfoide, uneori se evidențiază membrane hialine. În unele cazuri pneumonia are caracter hemoragic. În citoplasma epiteliului bronșic și alveolar se constată incluziuni virotice. Procesele inflamatorii, necrobiotice și descuamative din plămâni sunt însoțite de cele regenerative.

Evoluția gripei semigrave în general este favorabilă: însănătoșirea survine peste 3-4 săptămâni. La persoane extenuate, la bătrâni, copii, precum și la bolnavii cu maladii cardio-vasculare pneumonia poate căpăta o evoluție trenantă, devenind cauza insuficienței cardio-pulmonare și a morții.

Forma gravă a gripei are două variante: prima este condiționată de o intoxicație generală pronunțată, a doua – de complicațiile pulmonare în legătură cu asocierea infecției secundare.

În gripa gravă cu *intoxicație generală pronunțată* pe primul plan se manifestă acțiunea cito- și vasopatică a virusului. În trahee și bronhii apare inflamația sero-hemoragică și necroza. În plămâni pe fondul dereglărilor circulatorii și a hemoragiilor masive se depistează o mulțime de focare mici (acinoase, lobulare) de pneumonie serohemoragică, care alternează cu focare de emfizem acut și atelectazie. În caz de evoluție fulgurantă a gripei e posibil edemul hemoragic toxic al plămânilor. Hemoragiile apar și extrapulmonar: în encefal, organele interne, seroase și mucoase, piele. Adesea astfel de bolnavi mor la a 4 – 5 zi de boală prin hemoragii în centrele de importanță vitală sau insuficiență respiratorie.

Gripa gravă cu *complicații pulmonare* este condiționată de asocierea infecției secundare (stafilococ, streptococ, pneumococ, bacil piocianic), care schimbă esențial caracterul modificărilor morfologice din organele respiratorii. Gradul modificărilor inflamatoare și distructive crește progresiv de la trahee spre plămâni, însă în cele mai grave cazuri în laringe și trahee se constată o inflamație fibrino-hemoragică cu zone extinse de necroză a mucoasei și formarea ulcerațiilor. Se dezvoltă panbronșita distructivă, ceea ce duce la formarea bronșectaziilor acute, focarelor de atelectazie și emfizem acut. E caracteristică bronhopneumonia (acinoasă, lobulară, lobular-confluentă) cu predispoziție la abcedare, necroză, hemoragii. În celulele epiteliale se determină incluziuni citoplasmatice și antigenul virusului, iar pe secțiunile plămânului – colonii de microbi. Plămânii sunt măriți în volum, pe secțiune au aspect pestriț *"plămân gripal mare pestriț"*. Adesea în proces este antrenată pleura, apare pleurezia seroasă sau fibrinoasă. E posibilă dezvoltarea empiemului pleural, care se poate complica cu pericardită purulentă și mediastinită purulentă.

Fig. 251. Pneumonie gripală.

În cadrul gripei în organele interne se observă o combinare a modificărilor distrofice şi inflamatorii cu dereglări circulatorii. În cord, ficat şi rinichi pe lângă hiperemie şi hemoragii peteşiale se constată distrofia proteică şi lipidică a elementelor parenchimatoase; modificările inflamatorii apar rar şi în principal în prezenţa complicaţiilor pulmonare (pneumoniei). Modificările distrofice din celulele ganglionilor intramurali ai inimii pot fi cauza insuficienţei cardiace acute.

În encefal în forma gravă a gripei tulburările circulatorii generează intumescenţe acute ale ţesutului cerebral, însoţite de angajarea amigdalelor cerebeloase în gaura occipitală, şi moartea bolnavilor. Uneori se întâlneşte *meningita seroasă*, care poate fi însoţită de encefalită. Pentru *encefalita gripală* sunt caracteristice infiltrate limfocitare perivasculare, noduli nevrogliali, modificări distrofice ale celulelor nervoase, hemoragii mici multiple. Modificări distrofice şi inflamatorii se observă şi în ganglionii nervilor vag şi simpatic, precum şi în trunchii nervilor periferici.

În venele extremităţilor, suprarenalelor, rinichilor, în sinusurile venoase ale pahimeningelui modificările inflamatoare se combină cu formarea trombilor – *tromboflebită*, iar în artere lizei de focar a limitantei elastice interne i se alătură îngroşarea intimei şi trombii parietali – *trombarterită*.

Particularităţile evoluţiei gripei la copii. La copiii mici boala evoluează mai grav ca la adulţi; sunt frecvente complicaţiile pulmonare şi extrapulmonare. Se observă o predominare a intoxicaţiei generale cu afectarea sistemului nervos, peteşii abundente în organe şi mucoase. Modificările locale uneori sunt însoţite de inflamaţia catarală şi edemul mucoasei laringelui, stenoza lumenului acestuia (pseudocrup) şi asfixie.

Complicaţiile se observă mai cu seamă în plămâni. Carnificarea exsudatului, bronşita şi bronşiolita obliterantă, scleroza pereţilor bronşici induc dezvoltarea bronşectaziilor, pneumofibrozei, emfizemului obstructiv cronic, pneumoniei cronice, insuficienţei cardio-pulmonare. La copii boala bronşectatică în 75 % de cazuri e legată de gripa gravă din prima copilărie. Complicaţiile apărute în sistemul nervos (encefalita, arahnoidita, nevrita) contribuie la invalidizarea bolnavilor.

Moartea în gripă survine prin intoxicaţie, hemoragii în organele de importanţă vitală (encefal), prin complicaţii pulmonare (pneumonie, empiem pleural), insuficienţa cardiacă sau cardio-pulmonară. Un mare pericol prezintă gripa pentru copiii mici, bătrâni şi bolnavii cu maladii cardiovasculare.

PARAGRIPA

Paragripa (din grec. *para* – alături, lângă) este o boală infecţioasă acută asemănătoare gripei, cauzată de virusurile paragripei; se caracterizează prin lezarea preponderentă a căilor respiratorii şi intoxicaţie moderată. Se întâlneşte pretutindeni, constituind aproximativ 20 % din toate cazurile de IVRA. În epidemiile de gripă adesea este o afecţiune asociativă. Sunt afectate persoane de diferite vârste, cu predilecţie copiii.

Etiologia şi patogenia. Agenţi patogeni ai paragripei sunt virusurile pneumotrope de tipurile 1 – 4 ce conţin ARN şi fac parte din familia Paramyxoviridae. Virusurile au formă sferică neregulată cu diametrul de 150-300 nm sau de spirale lungi. Capsula virusului conţine un factor, care stimulează formarea simplastelor celulare polinucleare. Virusurile paragripei sunt mai puţin agresive decât virusurile gripei.

Patogenia paragripei este similară cu cea a gripei, însă intoxicaţia este mai slab pronunţată şi evoluţia maladiei este mai uşoară. Paragripa, cauzată de virusurile de tipurile 1 şi 2, evoluează ca o formă uşoară a gripei, însă este frecvent însoţită de laringită acută şi edemul laringelui, care se complică prin pseudocrup şi asfixie. Virusul paragripei de tipul 3 afectează căile respiratorii inferioare, iar virusul de tipul 4 provoacă intoxicaţie. A fost observată posibilitatea multiplicării virusului paragripei în celulele ependimului şi ale plexurilor coroide ale encefalului.

Anatomia patologică. Modificările organelor respiratorii în paragripă sunt asemănătoare celor descrise în gripă, dar mai slab exprimate. Este caracteristică proliferarea epiteliului traheei şi a bronhiilor cu apariţia celulelor polimorfe ce dispun de unul sau câteva nuclee picnomorfe veziculoase. Astfel de celule formează proliferări asemănătoare pernuţelor. Celule polinucleare de acest gen se întâlnesc şi în exsudatul sero-descuamativ în caz de afectare a plămânilor. Reacţia celulară interstiţială în plămâni se manifestă moderat, hemoragiile sunt rare. E posibilă dezvoltarea meningo-encefalitei.

Complicaţiile paragripei se observă la asocierea infecţiei secundare. Mai frecvent se dezvoltă bronhopneumonia, angina, sinuzitele, otita, inflamaţia trompei lui Eustache.

Moartea bolnavilor în paragripa necomplicată poate surveni prin asfixie, condiţionată de pseudocrup, sau prin pneumonie virală, în caz de asociere a infecţiei secundare – prin complicaţii pulmonare. Paragripa este deosebit de periculoasă pentru copiii mici în legătură cu generalizarea posibilă a infecţiei.

Infecţia respiratoro-sincitială

Infecţia respiratoro-sincitială (infecţia -RS) este o maladie infecţioasă respiratorie acută, cauzată de virusul respirator-sincitial (virusul-RS); se distinge prin contagiozitate înaltă şi caracter epidemic. Infecţia-RS atacă nu numai omul, dar şi unele animale (cimpanzeul).

Etiologia şi patogenia. Virusul-RS este un reprezentant al virusurilor ce conţin ARN din familia Paramyxoviridae, în cultură formează celule gigante şi sinciţiu; are un diametru de 90-120 nm. Patogenia infecţiei-RS este similară patogeniei gripei şi paragripei. La copiii mici sunt afectaţi mai întâi plămânii, apoi căile respiratorii superioare, iar la copiii mai mari şi la adulţi se afectează numai căile respiratorii, boala având o evoluţie uşoară. E posibilă generalizarea infecţiei, mai ales la copii în primele trei luni de viaţă.

Anatomia patologică. În infecţia-RS se constată *laringotraheobronşită, bronşiolită şi bronhopneumonie.* O particularitate morfologică a acestei infecţii este proliferarea epiteliului traheei, bronhiilor, bronhiolelor, canalelor alveolare sub formă de papile sau straturi din câteva celule. Proliferatele epiteliale, precum şi exsudatul, pot cauza obstrucţia arborelui bronşic, dezvoltarea focarelor de emfizem acut şi atelectazia plămânilor. Infiltraţia celulară a ţesutului interstiţial al plămânilor este foarte pronunţată, fiind adesea însoţită de modificări distructive ale pereţilor alveolari. În bronhopneumonie în exsudatul inflamator se pun în evidenţă numeroase celule mari, ce formează simplaşti. În simplaştii alveolari şi proliferările papilare din bronhii prin

metoda imunofluorescentă se depistează antigenul-RS. În cazurile uşoare de infecţie-RS modificările se limitează la inflamaţia catarală a căilor respiratorii superioare.

În caz de generalizare a infecţiei se constată modificări caracteristice în organele interne: în intestin, ficat, pancreas, rinichi; infiltraţia inflamatoare celulară se combină cu proliferări papilare ale epiteliului, în sistemul nervos central – cu proliferarea de focar a ependimului.

Complicaţiile sunt predominant pulmonare în legătură cu asocierea infecţiei secundare.

Moartea în cazuri grave survine prin pneumonie, complicaţii pulmonare, condiţionate de infecţia secundară, precum şi din cauza generalizării infecţiei.

INFECŢIA ADENOVIROTICĂ

Infecţia adenovirotică este o boală respiratorie infecţioasă acută, provocată de adenovirusuri; se caracterizează prin lezarea căilor respiratorii, conjunctivei, ţesutului limfoid al vestibulului faringian şi al faringelui, mai rar a intestinului şi a ganglionilor limfatici din cavitatea abdominală.

Etiologia şi patogenia. Adenovirusurile reprezintă un grup de virusuri ce conţin ADN şi formează în celule incluziuni intranucleare. Virionii au un diametru de 70-90nm şi conţin ADN bicatenar.

Capsida este lipsită de glucide, lipide şi fermenţi. Infecţia se transmite preponderent pe cale aerogenă, sursa de contaminare fiind omul bolnav şi purtătorul de germeni. Virusul absorbit pătrunde în celula epitelială pe cale de pinocitoză, ADN viral se transportă în nucleu, unde are loc reproducerea virusului. Acţiunea citopatică a virusului se manifestă prin formarea incluziunilor intranucleare, constituite din corpusculi virali, fapt ce condiţionează liza celulei. Ieşirea virusului din celule în cazul necrozei lor duce la intoxicaţie, mai slab exprimată decât în gripă. Sunt posibile generalizarea procesului cu lezarea multor organe şi ţesuturi, precum şi asocierea infecţiei secundare.

Anatomia patologică. Gradul de manifestare a modificărilor în infecţia adenovirotică depinde de gravitatea evoluţiei ei. În *forma uşoară* apare inflamaţia

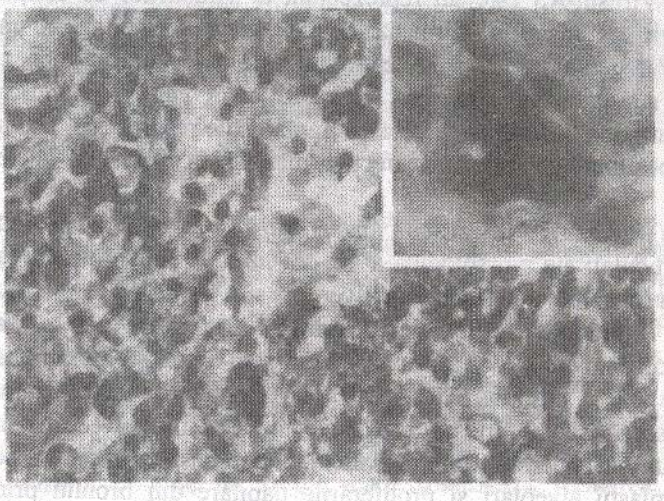


Fig. 252. Infecţie adenovirală. Sus în dreapta – celulă adenovirală.

catarală acută a căilor respiratorii superioare *(rinolaringotraheobronşită acută)*, faringelui *(faringită acută)*, limfadenita regionară şi conjunctivita acută. Mucoasa căilor respiratorii superioare este hiperemiată, edemaţiată, cu hemoragii peteşiale, infiltraţie limfohistiocitară şi descuamaţie pronunţată a celulelor epiteliale. În citoplasma celulelor descuamate se constată incluziuni fuscinofile, nucleii măriţi în volum conţin incluziuni de adenovirus. Astfel de celule adenovirotice (fig.252) servesc drept marcatori ai infecţiei adenovirotice. La copiii de până la un an adesea se declanşează pneumonia, condiţionată de acţiunea specifică a adenovirusului – *pneumonie adenovirotică* (vezi fig.252). În exsudatul, constituit din mase proteice cu un număr mic de macrofagi, celule limfoide, leucocite neutrofile şi epiteliu alveolar se pun în evidenţă celule adenovirotice. În septurile interalveolare printre celulele septale proliferante de asemenea se întâlnesc celule adenovirotice. Uneori în alveole se formează membrane hialine.

Forma gravă a maladiei este condiţionată de generalizarea virusului sau de asocierea infecţiei secundare. În g e n e r a l i z a r e a i n f e c ţ i e i virusurile se multiplică în celulele epiteliale ale intestinului, ficatului, rinichilor, pancreasului, celulele ganglionare ale encefalului, cu formarea concomitentă a celulelor adenovirotice. În aceste organe se dezvoltă dereglări circulatorii şi inflamaţia. Asocierea i n f e c ţ i e i s e c u n d a r e schimbă caracterul modificărilor morfologice din organe, aderă supuraţia şi necroza.

Complicaţiile. Otită, sinuzită, angină, pneumonie, dezvoltarea cărora este condiţionată de asocierea infecţiei secundare.

Moartea poate surveni prin pneumonie adenovirotică, complicaţii pulmonare în legătură cu suprapunerea infecţiei bacteriene sau prin leziunile difuze ale organelor interne (îndeosebi ale encefalului) în generalizarea infecţiei.

SIDA

SIDA (sindromul imunodeficienţei achiziţionate) este o afecţiune cauzată de virusul imunodeficienţei omului (HIV). Denumirea porneşte de la inhibarea totală a sistemului imun în stadiul final al bolii, însoţită de dezvoltarea infecţiilor oportuniste şi a tumorilor (sarcomul Kaposi, limfoamele maligne). *Oportuniste* se numesc infecţiile, provocate de agenţi condiţionat patogeni (cu virulenţă scăzută), contaminarea cu care la omul sănătos nu provoacă modificări patologice. SIDA întotdeauna se soldează cu moartea.

Epidemiologia. Primele cazuri de SIDA au fost înregistrate în SUA în anul 1979, oficial maladia fiind înregistrată cu doi ani mai târziu. În anii următori răspândirea acestei maladii a căpătat un caracter de pandemie. Către luna martie anul 1988 au fost înregistrate 81433 cazuri de îmbolnăvire în 133 de ţări, dar cifra reală a bolnavilor este cu mult mai mare întrucât este diagnosticat doar un mic procent de cazuri de SIDA. Numărul total de persoane infectate este de 5 – 10 mln, dintre care în anul 1991 s-au îmbolnăvit circa 1 mln de oameni. Majoritatea bolnavilor au fost depistaţi în SUA, ţările Europei de Vest, Africa. În Africa Centrală s-a creat o situaţie catastrofală, în unele regiuni fiind infectate 5-20 % din populaţia adultă.

Fiecare 8 – 10 luni numărul bolnavilor de SIDA se dublează, jumătate din ei mor timp de 5 ani. Printre cei afectați predomină persoanele în vârstă de 20-50 de ani (vârful morbidității revine vârstei de 30-40 de ani); adesea se îmbolnăvesc și copiii.

Sursa de contaminare o constituie omul bolnav și purtătorul de virus. Cea mai mare concentrație a virusului se constată în sânge, spermă, lichidul cefalorahidian, în cantități mai mici virusul se pune în evidență în lacrimi, salivă, secreția cervicală și vaginală a bolnavilor. Actualmente sunt probante 3 căi de transmitere a virusului: 1) sexuală (contactele homosexuale și heterosexuale); 2) pătrunderea parenterală a virusului cu preparatele de sânge sau la utilizarea instrumentelor infectate; 3) de la mamă la copil – pe cale transplacentară sau cu laptele. Alte căi de transmitere a virusului (aerogenă, de contact habitual, fecală-orală, transmisibilă – prin înțepătura insectelor hematofage) nu sunt suficient argumentate.

Printre populația SUA, Canadei, precum și a țărilor europene se evidențiază clar contingentele de populație, în care morbiditatea prin SIDA e deosebit de înaltă, ceea ce permite de a separa grupele de risc. La acestea se referă: 1) homosexualii; 2) narcomanii, care practică administrarea intravenoasă a narcoticelor; 3) bolnavii de hemofilie; 4) recipienții de sânge; 5) partenerii heterosexuali ai bolnavilor de SIDA și ai purtătorilor de virus, precum și ale persoanelor din grupul de risc; 6) copiii, părinții cărora fac parte din una din grupele de risc.

Pentru pandemia de SIDA este caracteristică răspândirea geografică, rasială și sexuală neuniformă a cazurilor de boală. În SUA și în alte țări industrial dezvoltare cu un mare număr de bolnavi căile principale de răspândire a virusului sunt homosexualismul și administrarea intravenoasă a narcoticelor, totodată bărbații sunt de 10-15 ori mai des afectați decât femeile. În Africa Centrală, de Est și de Sud, precum și în unele țări din bazinul Caraibilor SIDA se răspândește preponderent pe cale heterosexuală, frecvența îmbolnăvirilor printre bărbați și femei fiind aproximativ aceiași. În aceste regiuni este înaltă incidența transmiterii virusului perinatal (de la mamă la copil) și cu sângele de donator.

În Europa de Est, Orientul Apropiat, Asia s-au înregistrat puține cazuri de SIDA, căile de infectare fiind contactele sexuale, injecțiile intravenoase, iar în unele cazuri sângele de donator și produse din sânge de import.

Situația epidemiologică actuală referitor la SIDA este destul de complicată.

Etiologia. Virusul SIDA a fost izolat pentru prima dată de către L.Montagner (Franța) și R.Gallo (SUA) independent unul de altul. Acesta s-a dovedit a fi un virus din familia retrovirusurilor T-limfotrope, numit în a. 1986 "HIV". În ultimul timp acest virus a fost desemnat ca "HIV-1", deoarece a fost izolat un alt virus – "HIV-2" (virusul "SIDA african"), depistat frecvent la aborigenii din Africa de Vest. S-au depistat multe tulpini ale acestui virus grație predispoziției lui fenomenale la mutații. Diametrul corpusculilor virotici maturi constituie 100 – 140 μm. Nucleotidul conține două molecule de ARN (genomul virusului) și transcriptază inversă. Capsida conține două glicoproteide – 41 și 120, ultima asigurând conexiunea specifică a virusului cu celulele, ce poartă pe suprafața lor antigenul SD_4. Astfel de celule sunt în primul rând limfocitele-T_4 (helperele), într-o măsură mai mică monocitele și macrofagii, precum și microglia. HIV nu este rezistent în mediul ambiant și la temperatura de 56° moare timp de 30 min, la 70-80° – timp de 10 min, se inactivează repede cu alcool etilic, acetonă,

eter, cu soluția de aldehidă glutarică de 1% ș.a., însă e relativ rezistent la acțiunea radiației ionizante și la iradierea cu raze ultraviolete.

Originea virusului e discutabilă. Cea mai argumentată este considerată "teoria originii africane", conform căreia HIV există de mult timp în Africa Centrală, unde SIDA avea un caracter de boală endemică. Pe la mijlocul anilor 70 ai secolului nostru, ca rezultat al migrației intensive a populației din Africa Centrală, condiționată de secetă și foamete, HIV a fost adus în SUA și în Europa de Vest, unde a circulat timp îndelungat printre homosexuali, răspândindu-se apoi printre alte pături ale populației.

Patogenia. La contaminare HIV nimerește în sânge direct (în timpul injecțiilor) sau prin mucoasele lezate ale organelor genitale (în timpul contactului sexual) și se fixează pe celulele, față de care manifestă tropism. Contopirea membranei virusului cu cea a celulei-țintă asigură trecerea acestuia în interiorul celulei. De pe ARN viral prin intermediul transcriptazei inverse se transcrie o copie a ADN (provirus), care se incorporează în ADN cromozomal al celulei-țintă. Materialul genetic viral persistă în celulă viager și la diviziunea acesteia se transmite descendenților ei. HIV se comportă diferit în funcție de tipul celulei contaminate, nivelul ei de activitate, starea sistemului imun. În limfocitele-T_4 el se poate afla timp nedefinit în stare latentă, fapt prin care se explică posibilitatea unei durate mari a stării latente de purtător de virus în SIDA. Activitatea limfocitelor-T_4 (de exemplu, la infectarea cu alt agent) poate provoca o replicare impetuoasă a HIV, ceea ce duce la necroza masivă a celulelor. În monocite și macrofagi replicarea se desfășoară foarte lent, fără a exercita o acțiune citopatică manifestă, modificând însă starea funcțională a celulei. Comportarea diversă a virusului în celula-țintă este determinată de organizarea complexă a genomului lui, în componență căruia intră nu numai genele de structură (asigură sinteza proteinelor virale specifice), dar și genele de reglare, interacțiunea cărora determină începutul replicației și intensitatea ei. Mecanismele complexe de reglare a replicării HIV sunt strâns legate de metabolismul celulei-gazdă.

Veriga principală în dezvoltarea imunodeficienței este considerată l e z i u n e a l i m f o c i t e l o r-T_4 (h e l p e r e l o r), confirmată la bolnavii de SIDA prin limfopenie progresantă. Nu numai că se micșorează cantitatea de helpere-T, dar se diminuează și raportul T_4/T_8 (raportul helpero-supresor), care în SIDA totdeauna e mai mic de 1. *Reducerea* raportului T_4/T_8 *este principala particularitate a deficienței imunologice în SIDA* și se constată în toate variantele ei clinice.

Mecanismul distrugerii limfocitelor-T_4 nu poate fi redus doar la acțiunea citopatică a virusului. O mare importanță o are formarea unor simplaste celulare multinucleare neviabile, fixate de celula contaminată, o celulă infectată putând fixa până la 500 de celule normale. Antigenii virali de pe suprafața celulelor infectate stimulează răspunsul imun prin elaborarea anti-HIV-anticorpilor și a limfocitelor citotoxice, care condiționează citoliza atât a celulelor-T_4 lezate, cât și a celor intacte. Necrozarea limfocitelor-T_4 intacte e condiționată de capacitatea lor de a fixa moleculele libere de glicoproteidă virală, care s-au detașat de la celulele infectate și circulă liber în sânge. În ultimul timp s-a constatat, că HIV nu numai că duce la micșorarea numărului de limfocite-T_4, dar și provoacă eliminarea de către cele rămase a factorului de supresie solubil, ceea ce face ca limfocitele-T_4 să-și piardă capacitatea de a recunoaște antigenul.

Modificările cantitative şi calitative ale limfocitelor-T_4, "dirijorii" procesului imun, precum şi lezarea de către virus a macrofagilor duce la o tulburare gravă în primul rând a imunităţii celulare, fără a o trece cu vederea şi pe cea umorală. Deteriorarea imunităţii celulare la bolnavii de SIDA se manifestă printr-o reducere, iar spre finele maladiei şi cu o pierdere totală a reacţiei de HTÎ la diverşi antigeni, şi prin slăbirea reacţiei de transformare blastică *in vitro*. Deteriorarea imunităţii umorale constă în activarea policlonală nespecifică a celulelor-B, însoţită de sporirea nivelului imunoglobulinelor serice. Însă capacitatea de a forma un răspuns umoral specific scade pe măsură ce progresează afecţiunea, instalându-se în cele din urmă o inhibiţie a verigii umorale a imunităţii.

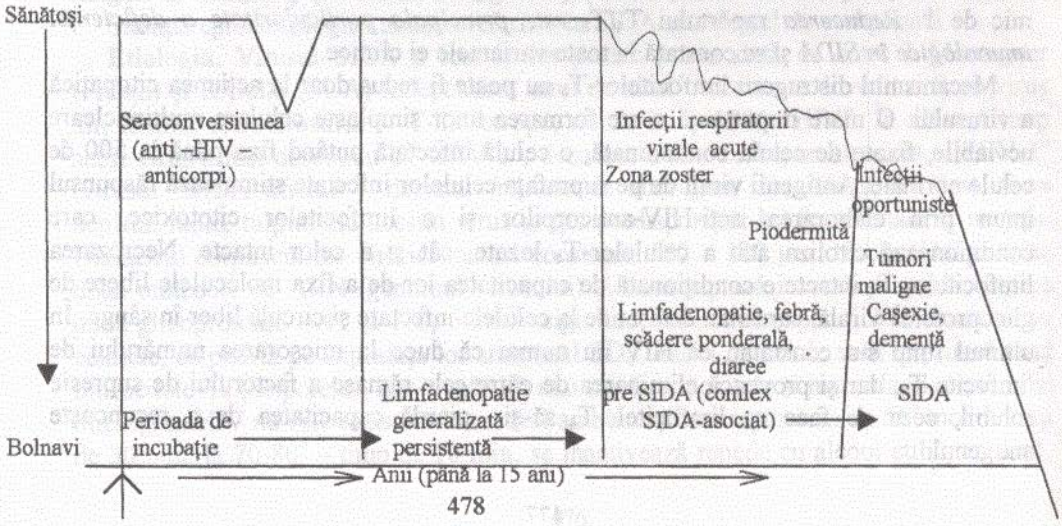
Particularităţile interacţiunii HIV cu celulele, precum şi lezarea precoce şi progresantă a sistemului imun duce la aceea, că organismul nu mai este în stare de a elimina HIV şi de a rezista la infecţia secundară, din care cauză nu poate face faţă multor virusuri, fungi, unor bacterii (în special, micobacteria tuberculozei). Locul de frunte în clinica bolnavilor de SIDA îl ocupă infecţiile oportuniste şi tumorile.

Perioadele de evoluţie ale SIDA, morfologia lor. Se consideră, că toţi cei infectaţi de HIV mai devreme sau mai târziu se îmbolnăvesc de SIDA. Afecţiunea evoluează lent de la 1 până la 15 ani parcurgând câteva perioade (stadii), caracterizate printr-o anumită manifestare clinică şi morfologică. Astfel se disting următoarele perioade: 1) de incubaţie; 2) de limfoadenopatie generalizată persistentă; 3) preSIDA sau complex SIDA-asociat; 4) SIDA (schema XXIII).

Perioada de incubaţie. Durata acesteia depinde de căile şi caracterul contaminării, mărimea dozei infectante, starea iniţială a sistemului imun şi variază de la câteva săptămâni până la 10-15 ani. În această perioadă se poate constata însăşi faptul infectării prin determinarea în sânge a antigenului sau a anti-HIV-anticorpilor. Cantitatea de antigen viral în sânge iniţial sporeşte considerabil, iar începând cu a 6-8 săptămână, când apar anti-HIV-anticorpii, scade, adică are loc *seroconversiunea*. Unii cercetători evidenţiază seroconversiunea într-o perioadă de sine stătătoare a SIDA.

Simptomele bolii în această perioadă în majoritatea cazurilor lipsesc, doar la unele persoane înregistrându-se un sindrom asemănător cu mononucleoza: febră, mărirea

Schema XXIII. **Perioadele SIDA**



unor grupe de ganglioni limfatici, uneori encefalită acută. Însă manifestările acestui sindrom dispar de obicei pe parcursul a câtorva săptămâni.

A doua perioadă – *limfadenopatia generalizată persistentă* – se caracterizează prin mărirea stabilă timp de câteva luni a diferitelor grupe de ganglioni limfatici. La baza limfadenopatiei se află hiperreactivitatea nespecifică a celulelor-B, manifestată prin hiperplazia foliculară a ganglionilor limfatici (mărirea foliculilor limfoizi şi a centrelor lor clare). Durata acestei perioade e de 3-5 luni.

Cea de a treia perioadă a bolii, care apare pe fondul unei imunodeficiente moderate, se numeşte *preSIDA*, sau *complex SIDA-asociat*. Pentru ea sunt caracteristice febra, limfadenopatia, diareea, scăderea ponderală neînsemnată. Astfel se creează premize pentru dezvoltarea infecţiilor secundare, infecţiilor respiratorii virale acute, zonei zoster, piordermitei ş.a. Această perioadă durează câţiva ani.

Perioada *sindromului imunodeficienţei achiziţionate (SIDA)* este cea de a patra perioadă a bolii cu o durată de circa doi ani. Pentru ea sunt caracteristice infecţiile oportuniste şi tumorile, caşexia şi demenţa. În această perioadă, de regulă finală, scade cantitatea de anti-HIV-anticorpi (aceştia în genere pot lipsi), iar cantitatea de antigen viral creşte, de ce se va ţine cont la diagnosticarea maladiei.

Anatomia patologică. Au loc modificări ale ganglionilor limfatici, leziuni caracteristice ale sistemului nervos central şi modificări tipice pentru infecţiile oportuniste şi tumori. Hiperplazia foliculară a ganglionilor limfatici este substituită prin epuizarea completă a ţesutului lor limfoid (fig.253). Ganglionii limfatici se micşorează brusc, din care cauză se determină cu greu. Afectarea sistemului nervos central este reprezentată de encefalomielită-HIV, modificările principale localizându-se mai cu seamă în substanţa albă şi în ganglionii subcorticali ai encefalului. La examenul microscopic se pun în evidenţă noduli microgliali, simplaste

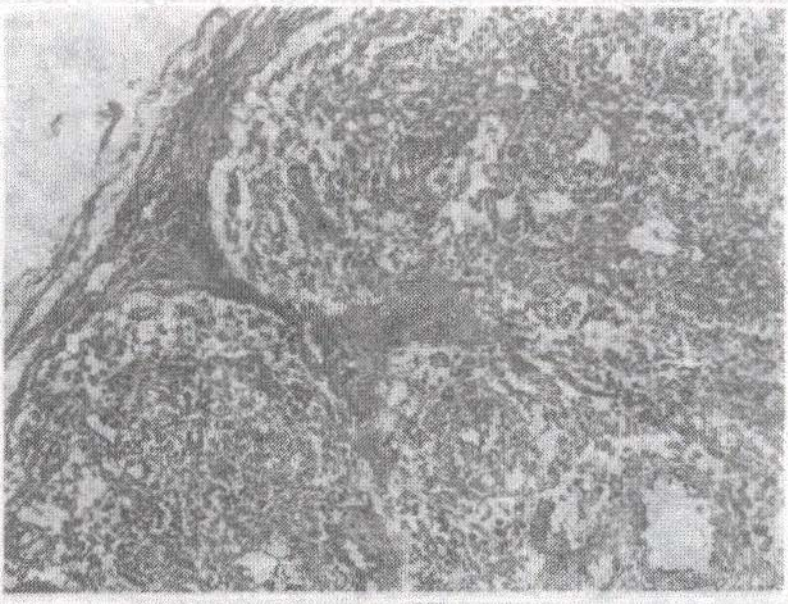


Fig. 253. Epuizarea ţesutului limfoid al ganglionului limfatic în SIDA.

polinucleare în care se depistează corpusculi HIV. În cordoanele laterale şi posterioare ale măduvei spinării se determină focare de ramolisment şi vacuolizare a substanţei albe. Din cauza demielinizării substanţa albă capătă o nuanţă cenuşie. *Infecţiile oportuniste* în SIDA se caracterizează prin evoluţie gravă recidivantă, adesea cu generalizarea procesului, şi rezistenţă la terapia efectuată. Infecţiile oportuniste pot fi provocate de protozoare (pneumociste, toxoplasme, criptosporide), fungi (gen Candida, criptococi), virusuri (virusurile citomegalice, herpetice, unele virusuri ale infecţiilor lente), bacterii (Mycobacterium avium intracelulare, legionela, salmonela). Cea mai frecventă şi mai caracteristică infecţie în SIDA este cauzată de pneumocisturi. Ea generează dezvoltarea unei pneumonii grave cu apariţia în alveole a unor cantităţi mari de mase eozinofile spumoase, în care se pun în evidenţă pneumocistele. Deosebit de frecventă este şi infecţia provocată de toxoplasme, în cadrul căreia apare encefalita, caracterizată prin focare de necroză şi abcedare. În criptosporidioză se afectează intestinul, se dezvoltă enterite şi colite, manifestate prin diaree profuză persistentă. Dintre leziunile micotice e frecventă candidioza cu antrenarea în proces a esofagului, traheei, bronhiilor, plămânilor, precum şi criptococoza, predispusă la diseminarea procesului. Din cele virale mai caracteristică este infecţia citomegalovirală cu dezvoltarea rinitei, pneumonitei, colitei, encefalitei. Infecţia herpetică afectează pe o durată îndelungată mucoasele şi pielea. Dintre infecţiile bacteriene cea mai caracteristică este infecţia micobacteriană atipică cu *Mycobacteria avium intracelulare*, care duce la dezvoltarea unui proces diseminat cu lezarea ganglionilor limfatici şi a organelor interne.

Tumorile maligne în SIDA se întâlnesc în 40 % de cazuri. Cele mai caracteristice sunt sarcomul Kaposi (la 30 % de bolnavi) şi limfoamele maligne.

Sarcomul Kaposi (sarcomul hemoragic idiopatic multiplu) este o afecţiune rară, întâlnită de obicei la bărbaţii trecuţi de 60 de ani, caracterizată printr-o evoluţie lentă destul de benignă. Se manifestă prin pete roşii-purpurii, plăci şi noduli, cu localizare de

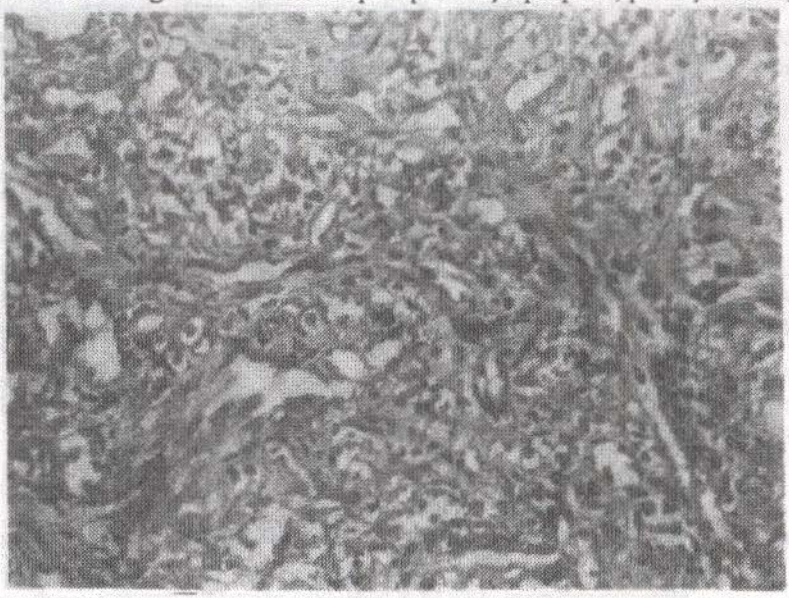


Fig. 254. Sarcomul Kaposi la un bolnav de SIDA. Afectarea pielii.

obicei pe pielea sectoarelor distale ale extremităţilor inferioare. Sunt caracteristice exulcerările. E posibilă involuţia spontană cu apariţia cicatricelor şi a petelor depigmentate pe locul tumorii. Microscopic tumoarea constă dintr-o mulţime de vase neoformate amplasate haotic cu pereţii subţiri cu endoteliul bine determinat şi fascicule de celule fusiforme (fig.254, p.480). În stroma laxă deseori se constată hemoragii şi aglomerări de hemosiderină. La bolnavii de SIDA sacromul Kaposi are caracter malign şi se deosebeşte de varianta clasică prin generalizarea procesului cu afectarea ganglionilor limfatici, tractului gastrointestinal, plămânilor şi a altor organe interne.

Limfoamele maligne în SIDA au la bază preponderent celulele-B. Frecvent se întâlneşte sarcomul Burkitt (vezi *Limfoamele*).

Diversitatea infecţiilor oportuniste, deseori asociate între ele precum şi cu tumorile, fac tabloul clinic în SIDA foarte polimorf. În legătură cu aceasta se disting câteva variante clinice mai tipice de SIDA: pulmonară, sindromul leziunii sistemului nervos central, sindromul gastrointestinal, febra de geneză obscură.

Varianta pulmonară este cea mai frecventă (la 80 % de bolnavi). Prezintă o combinare a pneumocistozei pulmonare, infecţiei citomegalovirale şi micobacteriene atipice şi a sarcomului Kaposi. *Sindromul leziunii sistemului nervos central* include encefalita-HIV, leziunile ce ţin de toxoplasmoză, criptococoză şi infecţia citomegalovirală, precum şi limfomul; generează demenţa. *Sindromul gastrointestinal* este o combinare a candidozei, infecţiei citomegalovirale, criptosporidiozei şi infecţiei micobacteriane atipice; este însoţit de diaree şi de dezvoltare în final a caşexiei. *Febra de geneză obscură* – în unele cazuri se poate depista infecţia micobacteriană atipică sau limfomul malign.

Cauzele morţii. Moartea survine mai frecvent din cauza infecţiilor oportuniste şi a generalizării tumorilor. În ţările dezvoltate 50% de bolnavi mor timp de 18 luni din ziua confirmării diagnosticului şi 80 % – timp de 36 luni. Letalitatea atinge 100 %.

VARIOLA

Variola (*variola vera*, din lat. *variolus* – pestriţ) reprezintă o viroză contagioasă acută din grupul infecţiilor de carantină, caracterizată prin afectarea plămânilor, pielii şi rareori a altor organe. Variola ca atare este lichidată pe scară mondială, însă nu sunt excluse cazuri de contaminare.

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen al variolei este un virus ce conţine ARN *(Poxvirus variola)*. Coloniile virusului se văd în microscopul optic sub formă de corpusculi elementari. Corpusculii Paschen reprezintă formaţiuni mici cocciforme, corpusculii Guarnieri – formaţiuni mai mari. Sursa de infecţie este omul bolnav. Contaminarea are loc pe cale aerogenă şi prin contact. Drept porţi de intrare servesc mai frecvent organele respiratorii, unde apare leziunea primară şi de unde virusul într-un timp scurt se răspândeşte în organism. Astfel se face că apar leziuni secundare multiple, deosebit de pronunţate pe piele.

Anatomia patologică. În variolă se afectează pielea şi căile respiratorii, mai tipice fiind leziunile pielii. Se disting trei forme principale de variolă: papulo-pustuloasă, hemoragică şi varioloidul.

Forma papulo-pustuloasă, se caracterizează prin apariţia pe piele a erupţiei papulo-pustuloase, deosebit de abundentă pe faţă, partea piloasă a capului, gât, torace, spate.

Printre primele apar modificările în derm sub formă de hiperemie, edem, infiltrație celulară perivasculară neimportantă. Urmează proliferarea, tumefierea, distrofia hidropică a celulelor stratului germinativ (malpighian) al epidermului, substituită de *distrofia balonică*, sau *"degenerescența balonizantă" a epidermului*(fig. 255, p.482). Celulele baloniforme se contopesc formând vezicule, divizate în camere prin cordoane de celule epiteliale; celulele din aceste cordoane sunt compresionate, suportă distrofie, nucleii sunt ratatinați *(degenerescență reticulară)*. Macroscopic aceste formațiuni inițial au aspect de p a p u l e, apoi se transformă în vezicule și pustule (fig.256). În a 3-ea săptămână pustulile se vindecă, lăsând cicatrici de dimensiuni diverse în funcție de profunzimea procesului distructiv.

Forma hemoragică se caracterizează prin asocierea la papule și pustule a hemoragiilor, însoțite de edemul pielii și hiperemie. Pe piele apar hemoragii confluente și macromaculoase, vezicule multiple, care plesnesc, ceea ce duce la formarea unor defecte sângerânde pe piele ("vărsatul negru"). Această formă se caracterizează printr-o evoluție foarte gravă ce poate sfârși cu moartea bolnavului. Importanță clinico-epidemiologică prezintă *purpura variolică* – o formă de variolă, care evoluează ca o septicemie acută, sfârșind în scurt timp cu moartea bolnavilor.

Varioloidul este o formă ușoară a variolei, care poate evolua cu și fără erupție. Se întâlnește la persoanele revaccinate, adesea în perioada de incubație. Afecțiunea are un sfârșit favorabil, dar poate declanșa boli cu evoluție latentă ale sângelui, inimii, plămânilor etc.

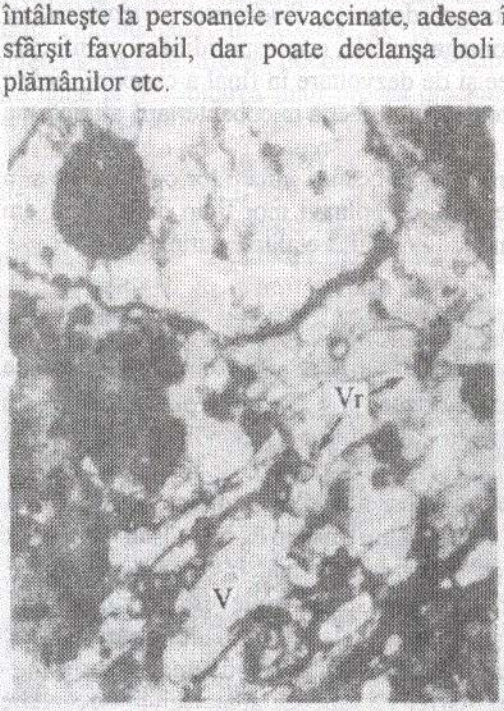


Fig. 255. Variolă. Distrofie balonică a epidermului: citoplasma e umplută cu vacuole enorme (V), în care se conțin particule de virus (Vr), ultrastructurile celulei sunt distruse. X 1000000 (după Devis ș.a.).

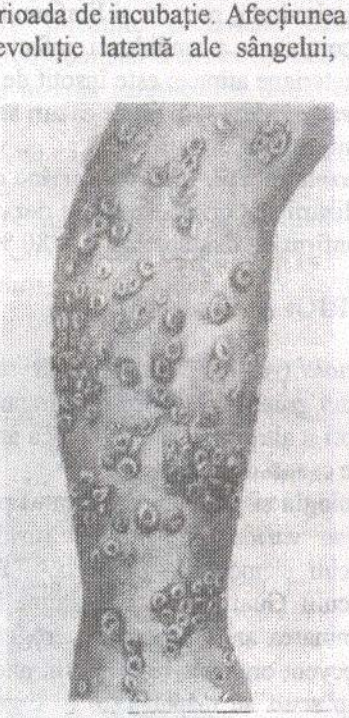


Fig. 256. Modificările pielii în variolă.

Modificările caracteristice variolei se întâlnesc în mucoasa căilor respiratorii şi în plămâni. În mucoasa traheei şi a bronhiilor pe fondul modificărilor catarale se formează vezicule şi pustule. În plămâni pot apărea focare mici de necroză. Pe mucoasa cavităţii bucale, esofagului, intestinului, vaginului de asemenea se pot dezvolta pustule variolice cu exulceraţii. În testicule adesea apar focare de necroză (orhita "necrotică"). Uneori focare de necroză se întâlnesc şi în măduva epifizelor oaselor tubulare (osteomielita variolică). Splina e mărită, hiperemiată; microscopic în ea se depistează mieloză, hemoragii, focare de necroză. Ganglionii limfatici sunt măriţi, în ei se observă hiperplazia foliculilor şi focare mici de necroză.

Complicaţiile. Foarte periculoase sunt complicaţiile ce ţin de dezvoltarea pustulilor variolice în conjunctivă, ceea ce poate genera distrugerea corneei şi cecitate. Afectarea mucoasei urechii medii provoacă surditatea. Pustulele variolice pot servi drept sursă de dezvoltare a flegmonului cutanat. În plămâni se dezvoltă abcese, gangrenă.

Moartea bolnavilor de variolă survine din cauza toxicozei variolice, septicemiei sau complicaţiilor legate de asocierea infecţiei bacteriene.

RABIA

Rabia (rabies, din lat. *rabere* – înfuriat), *turbarea, hidrofobia* (din grec. *hydor* – apă, *phobos* – frică, teamă) este o boală virală infecţioasă acută, de care suferă oamenii şi animalele (antropozoonoză), caracterizată prin afectarea sistemului nervos central.

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen al maladiei este virusul rabiei din familia rabdovirusurilor, patogen pentru om şi majoritatea animalelor homeoterme. Contaminarea omului are loc prin muşcătura animalului bolnav, leziunea cutanată formată fiind considerată poartă de intrare a infecţiei. Dispunând de neurotropism, virusul prin spaţiile perineurale ajunge până la celulele nervoase ale encefalului şi ale măduvei spinării, pătrunde în ele şi se multiplică. Perioada de incubaţie este de 30-40 de zile, durata bolii 5 – 7 zile. În evoluţia bolii se disting stadiile prodromală, de excitaţie şi paralitică. În debutul bolii la nivelul muşcăturii, care între timp se cicatrizează, apare o inflamaţie exsudativă, iar în nervii periferici ai aceleiaşi regiuni se constată infiltrate inflamatorii şi dezintegrarea tecilor mielinice.

Anatomia patologică. Modificările caracteristice rabiei se localizează mai cu seamă în encefal, care devine edemaţiat, hiperemiat, uneori cu hemoragii minuscule în bulbul rahidian. Modificările caracteristice, depistate doar la examen microscopic, interesează celulele nervoase ale trunchiului cerebral, pereţii ventriculului III cerebral şi hipocampul. Reproducerea virusului rabic în celulele nervoase induce cromatoliza, hidropia, soldate cu necroză. În jurul celulelor nervoase mortificate, vaselor mici se pun în evidenţă aglomerări de celule microgliale şi limfoide, care formează noduli rabici, deosebit de numeroşi în bulbul rahidian, în regiunea apeductului lui Sylvius, însă se întâlnesc şi în alte compartimente ale sistemului nervos. Modificările descrise în encefal corespund tabloului *encefalitei.* Modificări analoage se întâlnesc şi în măduva spinării, mai cu seamă la nivelul intumescenţei cervicale a acesteia. În ganglionii sistemului nervos vegetativ de asemenea are loc necroza celulelor nervoase, în jurul lor constatându-se o proliferare

intensivă a celulelor satelite, celulelor de tip limfoid, astfel formându-se noduli rabici. Aceste modificări ating un grad înalt de manifestare în nervul trigemin (în ganglionul Gaser) şi în ganglionii simpatici cervicali superiori.

Pentru stabilirea diagnosticului prezintă importanţă depistarea în celulele nervoase ale hipocampului, mai rar în alte sectoare ale encefalului, a unor incluziuni caracteristice, numite corpusculi B a b e ş – N e g r i, ce prezintă formaţiuni eozinofile sferice cu localizare în citoplasmă. În g l a n d e l e s a l i v a r e în rabie se întâlnesc infiltrate sferocelulare în jurul vaselor, în ganglionii nervoşi ai glandelor – noduli rabici. În alte organe se constată modificări distrofice.

Moartea în rabia netratată şi fără aplicarea serului antirabic se observă în 100 % de cazuri. Bolnavii, cărora li s-a administrat vaccinul antirabic, rămân sănătoşi, însă se pot dezvolta complicaţii vaccinale: meningo-encefalita, paralizia ascendentă de tip Landry, paralizia unor nervi, tulburări psihice.

RICKETTSIOZELE

Rickettsiozele reprezintă un grup de boli, provocate de microorganisme din genul rickettsiilor, care actualmente sunt plasate în grupul bacteriilor. Însă unele particularităţ ale rickettsiilor (parazitarea în celulele endoteliului şi mezoteliului), precum şi particularităţile epidemiologice şi clinico-morfologice ale maladiilor provocate de ele, permit să evidenţiem un grup special de afecţiuni, numite rickettsioze. În condiţii naturale rickettsiozele se întâlnesc la artropodele hematofage (păduchi, purici, căpuşe), la unele animale sălbatice şi domestice, inclusiv şi la oameni. Rezervorul natural al infecţiei rickettsioase îl constituie căpuşele, animalele sălbatice şi domestice. Omul bolnav este sursa de infecţie numai în caz de tifos exantematic

Fig. 257. Stază în vasele patului microcirculator cu agregarea eritrocitelor în tifosul exantematic experimental (preparatul lui A.P.Avţin).

epidemic şi febră de Volhynia (Febris quintana). Toate celelalte rickettsioze sunt infecţii endemice, înregistrându-se exclusiv în raioanele enzootiilor corespunzătoare (focare naturale de infecţie).

Clasificarea. P.F.Zdrodovski şi E.A.Golinevici (1972) au propus o nomenclatură unică a rickettsiozelor, care include 11 grupe: 1) tifosul exantematic (epidemic, transmis de păduchi) şi tifosul exantematic sporadic sau boala Brill-Zinsser; 2) tifosul exantematic endemic sau murin; 3) febra pătată a munţilor Stâncoşi; 4) febra exantematică de Marsilia; 5) tifosul exantematic transmis prin căpuşe; 6) tifosul Nord-Australian; 7) rickettsioza veziculară sau varioliformă; 8) febra Tsutsugamuschi; 9) febra Q; 10) febra Volhynia; 11) rickettsioza paroxistică transmisă de căpuşe.

În patologia omului o deosebită importanță are tifosul exantematic epidemic, tifosul exantematic sporadic şi febra Q.

TIFOSUL EXANTEMATIC EPIDEMIC

Tifosul exantematic epidemic (typhus exanthematicus) este o maladie rickettsioasă febrilă acută, caracterizată prin afectarea vaselor de calibru mic, encefalului, toxicoză, erupție rozeolică-peteşială generalizată. Boala se observă mai frecvent între 20 – 40 de ani, rareori la o vârstă mai înaintată şi foarte rar la copii. Incidența este mai mare printre bărbați.

Etiologia şi patogenia. Tifosul exantematic este provocat de rickettsii *(Rickettsia Prowazecki – Da Rocha Lima)*. Sursa de îmbolnăvire şi rezervor de rickettsii este omul bolnav, iar vectorul lor de la omul bolnav la cel sănătos este păduchele de corp (uneori de cap). Acesta se infectează de tifos de la omul bolnav şi apoi înțepând persoane sănătoase şi eliminând materiile sale fecale, răspândeşte rickettsiile prin leziunile de grataj ale pielii. După perioada de incubație, care durează 10-12 zile, urmează perioada febrilă a bolii, însoțită de afectarea toxico-paralitică generalizată a patului microcirculator, deosebit de pronunțată la nivelul bulbului rahidian (fig. 257), cea ce duce la scăderea tensiunii arteriale. Aceste fenomene se intensifică la pătrunderea şi multiplicarea rickettsiilor în endoteliul vaselor de calibru mic şi dezvoltarea vasculitei generalizate cu lezarea preponderentă a SNC, îndeosebi a bulbului rahidian şi a pielii. În faza de acnee a perioadei febrile (în a 2 – 3 săptămână de boală) în legătură cu lezarea bulbului rahidian se poate deregla deglutiția şi respirația (fenomene bulbare). Vasculitele generalizate în combinație cu tulburările troficității nervoase slăbesc rezistența țesuturilor, la bolnavi se dezvoltă uşor necroza țesuturilor, escare. Afectarea

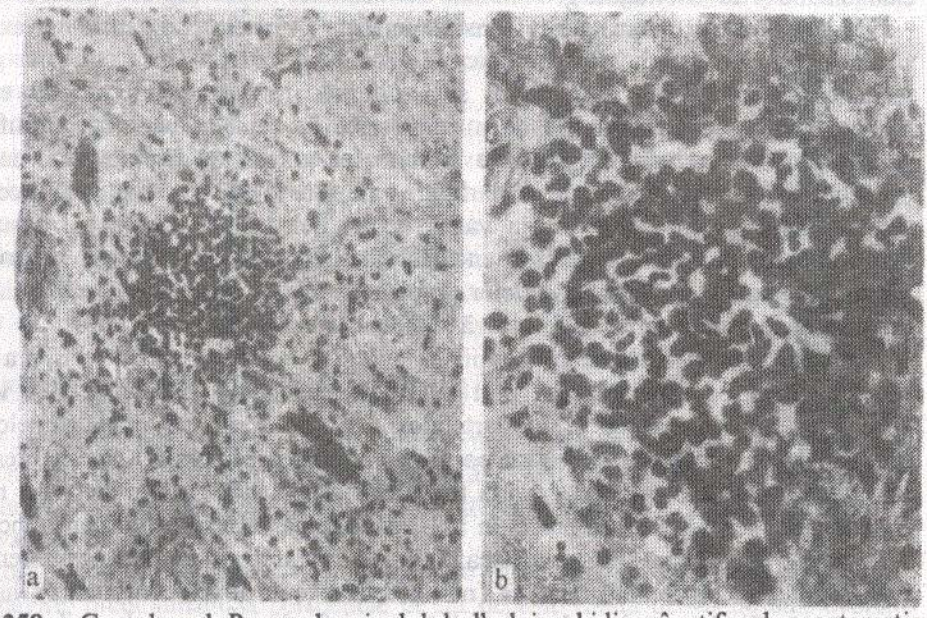


Fig. 258. Granulomul Popov la nivelul bulbului rahidian în tifosul exantematic (preparatul lui A.P.Avțin).

a – mărire x 10; b – mărire x 40;

sistemului nervos simpatic şi a suprarenalelor amplifică hipotonia, însoţită de tulburarea activităţii cardiace, care poate duce la un sfârşit letal.

Anatomia patologică. Modificările principale din tifosul exantematic se pun în evidenţă numai cu ajutorul microscopului. La necropsia cadavrelor defuncţilor prin tifos exantematic diagnosticul poate fi stabilit doar prezumtiv. Pe piele se depistează urme ale e r u p ţ i e i sub formă de pete şi punctişoare de culoare cafenie şi roşie. Deosebit de caracteristică este prezenţa *erupţiei cojunctivale*, înregistrată permanent în a 2 – 4 săptămână de boală. Substanţa cerebrală este hiperemiată, leptomeningele opacificat *(meningită seroasă)*, splina mărită (masa e de 300–500 g), moale, hiperemiată, prin raclarea pulpei se obţine un produs neînsemnat. În alte organe se constată modificări distrofice.

La e x a m e n u l m i c r o s c o p i c al organelor, îndeosebi a SNC şi a pielii, se constată modificări ale capilarelor şi arteriolelor, caracteristice *vasculitei de tifos exantematic*. La început se observă tumefierea, distrucţia, descuamarea endoteliului şi formarea trombilor (parietali şi obliteranţi). Apoi se intensifică proliferarea endoteliului, celulelor adventiţiale şi periadventiţiale, în jurul vaselor apar limfocite şi leucocite neutrofile solitare; în pereţii vaselor se dezvoltă necroza de focar. Modificările din vase pot varia atât după intensitatea lor, cât şi după gradul de participare a proceselor proliferative, necrobiotice şi trombotice, astfel deosebindu-se câteva forme de vasculită exantematică: *endovasculită verucoasă, vasculită proliferativă, vasculită necrotică*. Deseori se poate constata *endotrombovasculita distructiv-proliferativă exantematică*. Trebuie de menţionat, că focarele de infiltraţie endo-şi perivasculară au aspect de n o d u l i, depistaţi în tifosul exantematic în SNC de către L.V.Popov (1875). Ulterior aceşti noduli au fost apreciaţi ca cele mai caracteristice formaţiuni ale tifosului exantematic şi au fost numite *granuloame exantematice Popov* (fig.258, p.485).

Granuloamele exantematice se constată în toate sistemele şi organele, cu excepţia ficatului, splinei, ganglionilor limfatici şi a măduvei oaselor, însă structura granuloamelor şi caracterul vasculitelor sunt diferite în organe diferite. În encefal granuloamele sunt circumscrise de o zonă vastă de celule microgliale proliferante *(gliogranulomatoza vasului)*. În piele la formarea granuloamelor iau parte endo- şi periteliul capilarelor şi celulele adventiţiale ale arteriolelor şi venulelor, precum şi celulele limfoide care circumscriu vasul, neutrofilele solitare. Lumenul vasului în centrul granulomului format atât în encefal, cât şi în piele, se desluşeşte cu greu sau dispare complet în masa celulelor proliferante. În sistemul nervos simpatic granuloamele exantematice se formează la fel ca şi în encefal.

Erupţia (exantemul) apare pe piele în a 3–5 zi a perioadei febrile a bolii. Morfologic ea se caracterizează prin modificările deja descrise din partea vaselor sistemului microcirculator şi ale arterelor mici cu formarea granuloamelor. La predominarea vasculitelor necrotice pe piele pot apărea hemoragii (peteşii), fenomen observat de obicei în evoluţia gravă a tifosului exantematic. Î n e n c e f a l nodulii exantematici se formează de obicei în a 2-a săptămână de boală şi dispar la începutul celei de a 6 săptămâni. Ei se depistează în puntea Varolio şi în pedunculii cerebrali, nucleii subcorticali, bulbul rahidian (mai des la nivelul olivelor inferioare), hipofiza posterioară, fiind lipsă în substanţa albă a emisferelor. În ţesutul cerebral se mai observă hiperemie, staze, manşoni perivasculari (mai cu seamă perivenoşi) din celule

plasmatice, proliferarea de focar a microgliei. Modificările alterative din celulele nervoase nu ating proporţii mari.

Modificările enumerate indică dezvoltarea în tifosul exantematic a encefalitei, care se *combină cu meningita seroasă.*

În sistemul nervos simpatic se dezvoltă modificări inflamatorii cu formarea nodulilor şi a infiltratelor din celule limfoide, hiperemie, celulele nervoase suportă modificări considerabile – *ganglionita exantematică.* Semnele inflamaţiei se constată şi în sistemul nervos periferic – *nevrita.*

Inima în tifosul exantematic se afectează permanent, dezvoltându-se modificări distrofice ale miocardului sau *miocardita interstiţială.* manifestată prin infiltraţia de focar sau difuză a stromei cu celule plasmatice, limfocite, formarea granuloamelor. Gradul de manifestare a miocarditei poate fi diferit. În tifosul exantematic sunt antrenate în proces arterele de calibru mare, mediu şi mic: se observă necroza endoteliului, uneori necroza segmentară a tunicii musculare, ceea ce duce la tromboza lor parietală sau obliterantă şi dezvoltarea dereglărilor hemodinamice locale – gangrena extremităţilor, focare de necroză în encefal, retină.

În glandele endocrine de asemenea se constată modificări. Astfel în tiroidă se dezvoltă inflamaţie interstiţială, în suprarenale – endo- şi perivasculite, tromboendovasculite, tipice pentru tifosul exantematic, precum şi focare de necroză, hemoragii în stratul medular. În celelalte organe se pot întâlni infiltrate interstiţiale histiolimfocitare şi plasmatice, hemoragii.

Complicaţiile în tifosul exantematic sunt destul de variate şi ţin de modificările vaselor şi ale sistemului nervos. Deseori se dezvoltă *dereglări trofice* – pe sectoarele proeminente ale pielii la o compresie uşoară apar focare de necroză, escare. La inhibarea secreţiei glandelor salivare ca urmare a lezării ganglionilor simpatici cervicali apar condiţii favorabile pentru dezvoltarea infecţiei secundare – parotidita şi otita purulente, şi în final sepsisul. La administrarea subcutanată a medicamentelor apar focare de necroză a stratului adipos subcutanat – *oleogranuloamele* (necroza ţesutului adipos poate apărea şi spontan). Dereglările circulaţiei sanguine (vasculite) şi insuficienţa cardiacă (miocardita) creează condiţii favorabile pentru dezvoltarea bronşitei, pneumoniei.

Moartea în tifosul exantematic este cauzată de insuficienţa cardiacă sau de complicaţii. Cel mai înalt procent de letalitate se observă printre persoanele ce au depăşit vârsta de 40 de ani. Tifosul exantematic la copii evoluează uşor, cu un procent de letalitate foarte mic.

TIFOSUL EXANTEMATIC SPORADIC

Tifosul exantematic sporadic (boala Brill-Zinsser) reprezintă o varietate a tifosului exantematic, etiologic identică cu tifosul exantematic epidemic. Se întâlneşte la persoanele, care au fost bolnave de tifos exantematic epidemic, şi este considerat o recidivă a acestuia.

Tifosul exantematic sporadic se distinge prin apariţia cazurilor izolate de îmbolnăvire, predominant la persoanele ce au depăşit vârsta de 45 de ani, evoluţie benignă, lipsa pediculozei şi un titru înalt de anticorpi la agentul specific al rickettsiei

Prowazeck. Manifestările clinice şi caracterul modificărilor morfologice sunt analoage celor din tifosul exantematic epidemic, fiind însă mai atenuate. Letalitatea este mică.

Cazurile de tifos sporadic sunt o mărturie a existenţei la persoanele, ce au suferit de tifos exantematic epidemic, a unui rezervor de rickettsii Prowazeck şi posibilităţii recidivării bolii peste mulţi ani (P.F.Zdrodovski). În caz de pediculoză în ambianţa bolnavului de tifos exantematic sporadic e posibilă o izbucnire a tifosului exantematic epidemic.

FEBRA Q

Febra Q este o pneumorickettsioză. Se distinge printr-o contagiozitate înaltă, evoluţie febrilă acută şi dezvoltarea pneumoniei. Se întâlneşte în multe ţări.

Etiologia şi patogenia. Febra Q este provocată de rickettsia Burnetti. Se transmite pe cale aerogenă, alimentară sau prin contact.

Tabloul morfologic. În cazuri acute se dezvoltă pneumonia interstiţială, care uneori poate avea o evoluţie trenantă, sfârşind cu moartea bolnavului. În astfel de cazuri la necropsia defuncţilor pe lângă pneumonia interstiţială, se constată focare de bronhopneumonie cu fenomene de carnificare, vasculite, hiperplazia ganglionilor limfatici cu formarea în ei a multiplilor noduli din celule epitelioide şi plasmatice.

BOLI PROVOCATE DE BACTERII

Bolile provocate de bacterii sunt extrem de diverse, fapt determinat de particularităţile agentului patogen, modul de contaminare, afinitatea celulelor şi ţesuturilor faţă de agentul patogen, caracterul reacţiei macroorganismului la acest agent etc. Bolile descrise mai jos sunt o ilustrare a diversităţii infecţiilor bacteriene.

FEBRA TIFOIDĂ

Febra tifoidă este o boală infecţioasă din grupul maladiilor intestinale; antroponoză tipică. Sunt posibile epidemii, însă actualmente maladia are de obicei un caracter sporadic şi o evoluţie destul de uşoară.

Etiologia şi patogenia. Boala este provocată de bacilul tific *(Salmonella typhi)*. Sursa de contaminare este omul bolnav sau purtătorul de germeni, în excreţiile căruia (materiile fecale, urina, sudoarea) se conţin microbi. Contaminarea are loc pe cale enterală. Perioada de incubaţie constituie 10–15 zile. În porţiunea distală a intestinului subţire bacteriile se înmulţesc, eliminând endotoxine. Din intestin pe căile limfatice ele pătrund în foliculii limfatici de grup (plăcile Peyer) şi în foliculii solitari, iar ulterior în ganglionii limfatici regionali. Depăşind bariera limfatică, agentul patogen nimereşte în sânge, generând dezvoltarea *bacteriemiei*, deosebit de bine pronunţată în 1-a săptămână de boală, când bacilul tific poate fi izolat din sânge (hemocultură). Bacteriemia duce la generalizarea infecţiei şi instalarea imunităţii. Din a 2-a săptămână de boală în sânge apar anticorpi contra antigenului patogen depistaţi cu ajutorul reacţiei de aglutinare. Tot din a 2-a săptămână de boală antigenul patogen se elimină cu sudoarea, laptele (la femei în perioada de lactaţie), urina, materiile fecale, bila. În această perioadă bolnavul este foarte contagios. În căile biliare (bilă) bacilul tific îşi găseşte cele mai favorabile condiţii de existenţă şi se înmulţeşte intens *(bacteriocolie)*.

Eliminându-se cu bila în lumenul intestinului subțire, bacteriile provoacă o reacție hiperergică în foliculii limfatici de grup și solitari, sensibilizați deja la prima întâlnire cu agentul patogen (contaminare) și la generalizarea infecției, care sfârșește cu necroza aparatului limfatic al intestinului. Au fost confirmate efectul citolitic al salmonelelor față de microvilozitățile epiteliului intestinal și calea intercelulară de migrare a lor în mucoasă.

Anatomia patologică. Modificările în febra tifoidă se împart în locale și generale.

M o d i f i c ă r i l e l o c a l e apar în mucoasă și în aparatul limfatic – foliculii limfatici de grup și solitari ai intestinului. Predominarea lor în intestinul subțire este numită *ileotifos*, în intestinul gros – *colotifos*, în intestinul subțire și gros – *ileocolotifos*. Cele mai caracteristice modificări se dezvoltă în plăcile Peyer din ileon (ileotifos). Aceste modificări parcurg cinci stadii (p e r i o a d e): intumescență encefaloidă, necroză, formarea ulcerațiilor, ulcerații curate și vindecare. Fiecărui stadiu îi revine circa o săptămână de boală.

În s t a d i u l d e i n t u m e s c e n ț ă e n c e f a l o i d ă foliculii de grup se măresc, pe suprafața lor se formează șanțuri și circumvoluții, ceea ce amintește suprafața encefalului (fig. 259, p.490) . Pe secțiune ei sunt de culoare roșie-cenușie, suculenți. La baza intumescenței encefaloide stă proliferarea monocitelor, histiocitelor și a celulelor reticulare, care provoacă substituirea limfocitelor. Celulele menționate ies dincolo de limita foliculilor de grup și a mucoasei, pătrund în tunica musculară, ajungând uneori chiar și în învelișul seros. Multe din celulele proliferante, mai cu seamă monocitele, se transformă în macrofagi (celule mari cu citoplasma clară), care fagocitează bacilul tific. Astfel de macrofagi se numesc c e l u l e t i f i c e, care formează aglomerări sau g r a n u l o a m e t i f i c e (fig.260, p.490).Modificări analoage se dezvoltă în foliculii solitari. Intumescența encefaloidă a foliculelor de grup și solitari este însoțită de *enterită catarală*.

La baza s t a d i u l u i d e n e c r o z ă a foliculilor de grup se află *necroza granuloamelor tifice*. Necroza începe în straturile superficiale ale foliculilor de grup și treptat se aprofundează, ajungând uneori până la tunica musculară și chiar până la peritoneu (vezi fig.259). Masele necrotice sunt delimitate de inflamația de demarcație. Țesutul necrozat se îmbibă cu bilă și capătă o culoare verzuie. Modificări similare se constată și în foliculii solitari. În ganglionii nervoși intramurali se observă modificări distrofice ale celulelor și fibrelor nervoase. Trecerea în s t a d i u l d e f o r m a r e a u l c e r a ț i i l o r e condiționată de sechestrarea și detașarea maselor necrotice. Ulcerațiile, numite "murdare", mai întâi apar în porțiunea distală a ileonului, apoi în sectoarele proximale. În acest stadiu apare pericolul hemoragiilor intraintestinale, mai rar – a perforației peretelui intestinului.

În s t a d i u l d e u l c e r a ț i i c u r a t e acestea din urmă își schimbă aspectul: se amplasează de-a lungul intestinului, marginile sunt netede, ușor rotunjite, și cu fundul neted, format de stratul muscular, mai rar de tunica seroasă (vezi fig. 259). În acest stadiu e mare pericolul perforării peretelui intestinului.

S t a d i u l d e v i n d e c a r e a u l c e r a ț i i l o r se încheie prin formarea pe locul lor a unor cicatrice fine; țesutul limfoid al intestinului se restabilește parțial sau total, fiind doar ușor pigmentat.

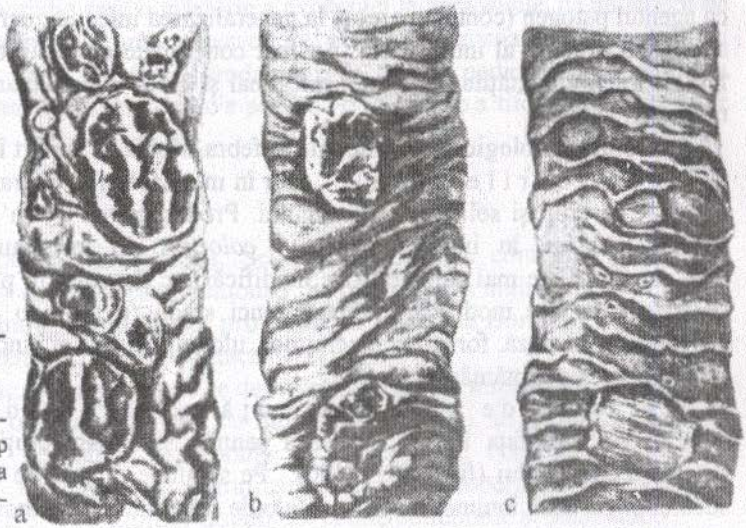


Fig. 259. Febră tifoidă.

a – intumescenţă encefaloidă a foliculilor de grup (plăci Peyer); b – necroza foliculilor de grup; c – ulceraţii curate.

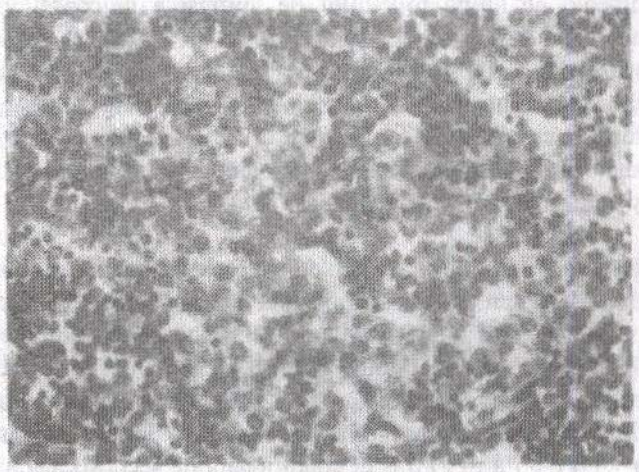


Fig. 260. Febra tifoidă. Granulom din celule mari macrofagice (celule tifice) în intumescenţa encefaloidă a foliculilor de grup.

În ganglionii limfatici ai mezoului, îndeosebi ai unghiului ileo-cecal, se observă modificări, care se dezvoltă în aceeaşi consecutivitate, ca şi în aparatul limfatic al intestinului. La început ei se măresc în volum pe contul hiperemiei, proliferării fagocitelor monocitare şi a celulelor reticulare, care substituie limfocitele. Apoi apar granuloamele tifice, se instalează necroza lor, organizarea şi petrificarea maselor necrotice.

Delimitarea în stadii a modificărilor locale din febra tifoidă este convenţională, deoarece adesea se poate observa asocierea simultană a modificărilor, caracteristice pentru două – trei stadii. Modificările cu localizare mai proximală sunt mai "tinere", spre deosebire de cele amplasate distal, mai aproape de unghiul ileo-cecal. La

determinarea stadiului febrei tifoide în baza datelor anatomopatologice se vor lua în considerație cele mai "vechi"modificări, cu localizare în porțiunea distală a ileonului.

M o d i f i c ă r i l e g e n e r a l e. În febra tifoidă sunt prezente atât modificări tipice pentru ea, cât și cele caracteristice pentru orice altă boală infecțioasă. La primele se referă erupția, formarea granuloamelor tifice în diferite organe, la cele secunde – procesele hiperplazice din organele sistemului limfatic și modificările distrofice din organele parenchimatoase.

Erupția tifică apare în a 7–11 zi de boală pe pielea trunchiului, în primul rând pe abdomen. Ea are un caracter rozeolo-papulos, proemină ușor pe suprafața pielii și dispare la o compresiune ușoară. Histologic, mai cu seamă în stratul papilar al pielii, se constată hiperemia vaselor, infiltrate inflamatorii limfoide; epidermul e în stare de disjuncție, cu fenomene de hiperkeratoză (în exantem se pot depista bacilii tifici). Deosebit de multe granuloame tifice se formează în splină, nodulii limfatici, măduva osoasă, plămâni, vezicula biliară, rinichi.

Uneori modificările intestinale caracteristice febrei tifoide după gradul de manifestare sunt inferioare modificărilor granulomatoase extraintestinale, totodată din focarele de leziuni extraintestinale se însămânțează bacilii tifici. Dacă aceste modificări specifice febrei tifoide predomină în plămâni și se dezvoltă o *pneumonie* specifică *tifică*, atunci avem de a face cu un p n e u m o t i f o s (Iu. M.Lazovski, 1948), iar dacă ele se pun în evidență în c ă i l e b i l i a r e, intestinul fiind relativ intact, c o l a n g i o t i f o s (A.I.Abrikosov, 1927).

S p l i n a în febra tifoidă, de regulă, e mărită de 3 – 4 ori, capsula încordată, țesutul este de culoare roșie-întunecată și dă un produs de raclare abundent. Se observă hiperplazia pulpei roșii, proliferarea celulelor monocitare și a celulelor reticulare cu formarea granuloamelor tifice. În m i o c a r d, f i c a t, r i n i c h i se constată modificări distrofice. În unele cazuri se dezvoltă *colecistita.*

Complicațiile. Printre complicațiile i n t e s t i n a l e cele mai frecvente și mai periculoase sunt hemoragia intestinală și perforația ulcerației. *Hemoragia* apare, de obicei, în a 3-a săptămână și poate fi letală. *Perforația ulcerației* se pune în evidență mai frecvent în a 4-a săptămână de boală. În astfel de cazuri se constată o pătrundere a granuloamelor tifice în sectoarele profunde ale tunicii musculare a intestinului și avansarea necrozei până la peritoneu. Perforarea ulcerației duce la *peritonită.* Cauzele acesteia pot fi de asemenea modificările necrotice ale ganglionilor limfatici mezenterici și ruptura capsulei splinei (când granuloamele tifice necrozate sunt localizate sub capsulă).

Dintre c o m p l i c a ț i i l e e x t r a i n t e s t i n a l e prezintă importanță: pneumonia, pericondrita purulentă a laringelui, necroza ceroasă din mușchii drepți ai abdomenului, osteomielita, abcesele intramusculare.

Pneumonia este provocată de obicei de pneumococ, stafilococ (pneumonia tifică se observă rar) și este o bronhopneumonie cu afectarea lobilor inferiori. *Pericondrita purulentă a laringelui* cu dezvoltarea escarelor la nivelul orificiului de intrare în esofag apare la bolnavii slăbiți. *Necroza ceroasă* a mușchilor drepți ai abdomenului este un proces deosebit de frecvent. *Osteomielita purulentă* și *abcesele intramusculare* sunt complicații tardive ale febrei tifoide. *Septicemia tifică* se întâlnește rar, modificările (intestinale) locale pot lipsi *(typhus sine typho).*

Moartea bolnavilor de febră tifoidă survine, de obicei, prin complicații (hemoragie intraintestinală, peritonită, pneumonie, sepsis).

SALMONELOZELE

Salmonelozele reprezintă infecţii intestinale, provocate de salmonele; fac parte din antropozoonoze şi se întâlnesc atât la om, cât şi la multe animale.

Etiologia şi patogenia. Dintre salmonele cea mai mare importanţă în patologia omului o au *Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis* (Gartneri), *Salmonella cholerae suis*. Infecţia se transmite pe cale alimentară. Sursa de contaminare o constituie oamenii bolnavi, purtătorii de germeni, carnea de vită şi de pasăre când sunt încălcate regulile de tăiere şi păstrare, ouăle de găină. Patogenia este detrminată în mare măsură de particularităţile agentului patogen, cantitatea de endotoxină eliberată la descompunerea salmonelelor în intestin, acţiunea piretogenă, citotoxică şi vasoparalitică a acestuia. În unele cazuri se dezvoltă gastroenterita acută, dereglări vasculare pronunţate, colapsul; în altele salmoneloza se aseamănă cu febra tifoidă. Salmoneloza se poate asocia la alte infecţii (dizenterie, febra recurentă), agravând evoluţia lor.

Anatomia patologică. Se disting trei forme de salmoneloză: intestinală (toxică), septică şi tifică.

Forma intestinală se observă, de obicei, în intoxicaţiile alimentare. Pentru ea e caracteristic tabloul g a s t r o e n t e r i t e i s u p r a a c u t e, care duce la o deshidratare considerabilă a organismului. Maladia se aseamănă cu *holera familială (cholera nostras).*

Forma septică se deosebeşte de cea intestinală prin aceea, că pe fondul unor modificări slab pronunţate în intestinul subţire (hiperemie, edem, hiperplazia aparatului limfatic) se constată o g e n e r a l i z a r e h e m a t o g e n ă a agentului patogen cu formarea în mai multe organe (plămâni, encefal) a focarelor purulente metastatice. *Forma tifică* (febra paratifoidă A şi B, conform terminologiei vechi) aminteşte febra tifoidă şi este provocată de *Salmonella paratyphi A* şi *Salmonella Schottmülleri*. În intestin, ganglionii limfatici, splină apar modificări, asemănătoare celor observate în febra tifoidă, dar mai slab pronunţate, din care cauză complicaţiile intestinale (hemoragia, perforaţia ulceraţiei) se întâlnesc rar.

Complicaţiile. În salmoneloză sunt posibile şocul toxico-infecţios, complicaţiile purulente, disbacterioza în caz de tratament neadecvat.

DIZENTERIA

Dizenteria (din grec. *dys* – tulburare şi *enteron* – intestin) este o maladie infecţioasă intestinală acută cu afectarea preponderentă a intestinului gros şi fenomene de intoxicaţie.

Etiologia şi patogenia. Este provocată de un grup de bacterii înrudite – diferite specii de shigele. Calea de contaminare este cea fecalo-orală. Perioada de incubaţie durează până la 3 zile. Bacteriile îşi găsesc cele mai favorabile condiţii pentru dezvoltare în intestinul gros. S-a dovedit, că locul de activitate vitală şi de înmulţire a shigelelor este epiteliul mucoasei intestinului gros (fig.261, p.493), unde ele sunt inaccesibile pentru leucocite, anticorpi, antibiotice. Prin acţiunea citopatică a shigelelor asupra celulei epiteliale se explică distrucţia şi descuamarea acestora, dezvoltarea catarului descuamativ al intestinului gros în stadiul iniţial al bolii. Enterotoxina, eliberată în cazul necrozei epiteliului, manifestă acţiune vasoneuroparalitică (paralizia vaselor san-

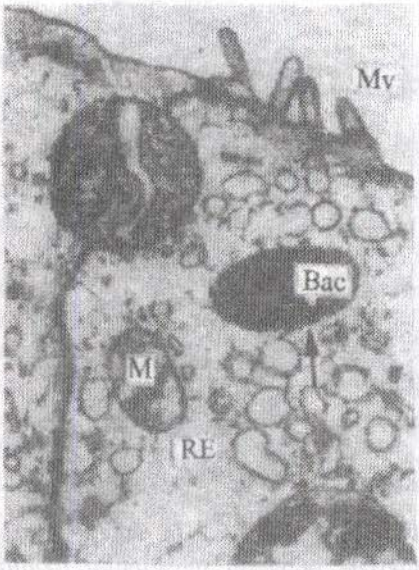


Fig. 261. Dizenteria. Shigella (Bac) în celula epitelială a intestinului; celula e în stare de distrofie profundă; dilatarea şi vacuolizarea tubilor reticulului endoplasmatic (RE), distrucţia mitocondriilor (M) şi a microvilozităţilor (Mv). X 8000 (după Takeushi ş.a.).

guine, lezarea ganglionilor nervoşi intramurali ai intestinului). Distrucţia epiteliului mucoasei şi paralizia vaselor sanguine ale intestinului, de care e legată intensificarea exsudaţiei, determină substituirea catarului printr-o inflamaţie fibrinoasă şi dezvoltarea ulceraţiilor prin detaşarea pseudomembranelor fibrinoase şi a maselor necrotice ale mucoasei. Aşa deci, caracterul modificărilor morfologice din intestinul gros în dizenterie se explică atât prin localizarea intraepitelială a shigelelor, cât şi prin acţiunea vasoneuroparalitică a toxinei lor. O anumită importanţă are şi vârsta bolnavului.

Anatomia patologică. În dizenterie se observă modificări cu caracter local şi general.

Modificările locale se dezvoltă în mucoasa intestinului gros, mai cu seamă în rect şi în colonul sigmoidian. Gradul acestor modificări în direcţie spre cec descreşte. Apare colita, în dezvoltarea căreia se disting patru stadii: colita catarală, colita fibrinoasă, formarea ulceraţiilor (colita ulceroasă) şi vindecarea ulceraţiilor.

Stadiul de colită catarală (durează 2–3 zile) se caracterizează prin hiperemia şi tumefierea mucoasei intestinului, în care se întâlnesc sectoare de necroză superficială şi hemoragii. Lumenul intestinului, din cauza spasmului stratului muscular, este îngustat. Microscopic se constată descuamarea epiteliului, în citoplasma căruia se găsesc shigele (fig.262, p.494), hiperemie, edem, hemoragii şi focare de necroză ale mucoasei, infiltrate leucocitare în stromă.

În stadiul de colită fibrinoasă, mai frecvent difteroidă (cu o durată de 5–10 zile), care înlocuieşte catarul mucoasei, pe vertexul pliurilor acesteia şi printre pliuri apare o pseudomembrană fibrinoasă de culoare verde-cafenie (fig.263, p.494). Peretele intestinului e îngroşat, lumenul e îngustat considerabil.

La examen histologic se pune în evidenţă necroza, profunzimea căreia în mucoasă variază, masele necrotice fiind îmbibate cu fibrină.

Mucoasa la periferia zonelor de necroză, precum şi stratul submucos, este edematiată, infiltrată cu leucocite, cu focare de hemoragii. În aparatul nervos al intestinului – plexurile submucos (Meissner) şi intermuscular (Auerbach) – se pun în evidenţă modificări distrofice şi necrotice (vacuolizarea, carioliza celulelor nervoase, dezintegrarea fibrelor nervoase cu proliferarea lemocitelor).

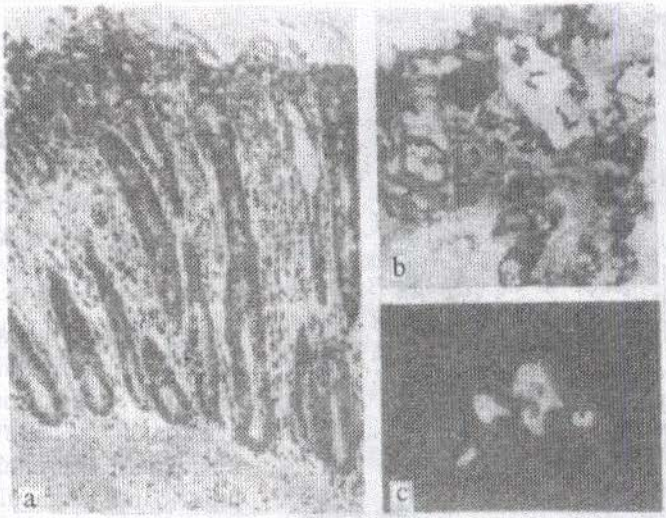


Fig. 262. Dizenteria. Colita catarală (după M.V.Voino-Iasenețki).

a – descuamarea epiteliului de înveliș al mucoasei, infiltrație celulară a stromei; b – agentul patogen al dizenteriei în epiteliul mucoasei; c – luminiscența agentului patogen al dizenteriei după tratarea secțiunilor histologice cu ser specific.

În inflamația difteroidă modificările necrotice pot progresa; la suprapunerea infecției anaerobe în dizenterie se dezvoltă gangrena peretelui intestinului *(colită gangrenoasă în dizenterie).*

Stadiul de formare a ulcerațiilor, adică de colită ulceroasă (vezi fig.263), apare în a 10–12 zi de boală. Ulcerațiile își fac apariția în primul rând în rect și în colonul sigmoidian în legătură cu detașarea pseudomembranelor fibrinoase și a maselor necrotice, au configurații neregulate și adâncime diferită. De formarea ulcerațiilor e legată posibilitatea hemoragiei și perforării peretelui intestinal.

Stadiul de vindecare al ulcerațiilor se caracterizează prin procese de regenerare ce se desfășoară pe parcursul a 3–4 săptămâni de boală. Defectele mucoasei se umplu cu țesut de granulație, care se maturizează. În caz de defecte

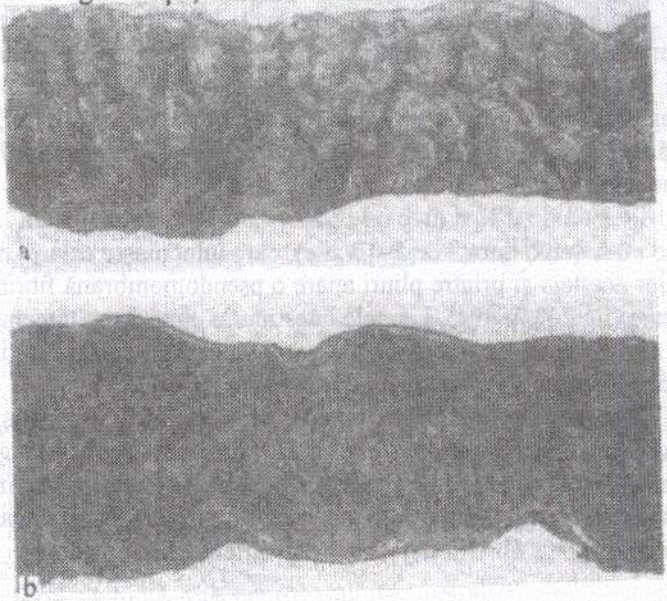


Fig. 263. Colită difteroidă (a) și ulceroasă (b) în dizenterie.

minuscule regenerarea poate fi completă; în distrucţii extinse şi profunde ale mucoasei se formează cicatrice, care duc la stenozarea lumenului intestinului. E posibilă regenerarea atonă a ulceraţiilor cu apariţia pseudopolipilor pe mucoasă. În astfel de cazuri se vorbeşte despre o *dizenterie cronică,* deşi un şir de exploratori resping noţiunea de dizenterie cronică, considerând-o drept colită *postdizenterică.* Însă din marginile ulceraţiilor de la astfel de bolnavi se pot însămânţa bacterii dizenterice şi pune în evidenţă o reacţie pozitivă de aglutinare cu antigenul dizenteric.

Schema clasică de modificări stadiale ale mucoasei intestinului gros într-o serie de cazuri se încalcă, uneori modificările limitându-se doar la stadiul de colită catarală – *dizenterie catarală* (forma abortivă). La copii pe fondul inflamaţiei catarale a mucoasei pot apărea modificări considerabile din partea aparatului limfatic al intestinului. Se instalează o hiperplazie a celulelor foliculilor solitari, aceştia îşi măresc volumul şi proemină pe suprafaţa mucoasei *(colită foliculară).* Sectoarele centrale ale foliculilor se pot supune necrozei şi lizei purulente, iar pe suprafaţa lor pot apărea ulceraţii minuscule *(colită ulcerofoliculară).*

În ganglionii limfatici regionali în dizenterie apare inflamaţia *(limfadenita)* cu fenomene de metaplazie mieloidă.

Modificările generale n-au careva trăsături caracteristice. În splină are loc hiperplazia celulelor limfoide, ea se măreşte, dar neînsemnat. În inimă şi ficat adesea se observă distrofia lipidică, în ficat mai pot apărea focare mici de necroză. În rinichi nu arareori se observă necroza epiteliului tubular. Sunt frecvente şi dereglările de metabolism mineral, ceea ce generează apariţia metastazelor calcaroase, formarea micro- şi macrocalculilor.

Complicaţiile sunt legate în primul rând de modificările ulceroase din intestinul gros şi anume: perforaţia (microperforaţia) ulceraţiei cu dezvoltarea paraproctitei sau a peritonitei, flegmonul intestinal, rareori – hemoragia intraintestinală, stenoza cicatriceală a intestinului. Printre complicaţiile extraintestinale se întâlnesc bronhopneumonia, pielita şi pielonefrita, artritele (toxice) seroase, abcesele pileflebitice ale ficatului, amiloidoza, intoxicaţia, caşexia.

Moartea bolnavilor de dizenterie survine prin complicaţiile intestinale şi extraintestinale.

YERSINIOZA

Yersinioza este o boală infecţioasă acută, caracterizată prin afectarea stomacului şi a intestinului cu o predispoziţie la generalizarea procesului şi lezarea diferitelor organe.

Yersinioza face parte din zoonoze. Rezervor natural al maladiei sunt rozătoarele, pisicile, câinii, porcii, vitele cornute mari, ovinele şi caprinele. Drept sursă de contaminare pot servi bolnavii de yersinioză şi purtătorii de germeni. Mai frecvent suferă copiii.

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen al maladiei este *Yersinia enterocolitica.* Calea de contaminare este de obicei cea alimentară prin legumele, fructele, carnea, laptele infectate. În dezvoltarea bolii se disting câteva faze. După contaminare agentul patogen străbate bariera gastrică, pătrunde în mucoasa intestinului subţire, provocând *enterită.* Apoi yersiniile pe cale limfogenă pătrund în ganglionii limfatici mezenterici, unde se multiplică şi se acumulează, declanşând *limfadenita mezenterică.* La trecerea

bacteriilor din sistemul limfatic în sânge se produce *diseminarea infecției, lezarea organelor interne*, intoxicații. Reacția imună adecvată la agentul patogen duce de obicei la însănătoşire.

Anatomia patologică. Se disting trei forme clinico-morfologice ale afecțiunii: abdominală (gastroenterocolita), apendiculară şi septică.

Forma abdominală poate fi reprezentată de gastroenterocolită, enterocolită sau enterită, rareori de gastrita acută. Predomină enterita terminală catarală sau cataralo-ulceroasă. Mucoasa porțiunii terminale a ileonului e edemațiată, lumenul îngustat, la nivelul foliculilor de grup hiperplaziați se constată ulcerații ovale. Uneori este antrenat în proces cecul, unde se pun în evidență modificări de tipul *colitei pseudomembranoase*. E caracteristică infiltrarea tuturor straturilor intestinului cu leucocite neutrofile, celule mononucleare, eozinofile, celule plasmatice. Pe fundul ulcerațiilor se găsesc yersinii şi leucocite polimorfonucleare.

Ganglionii limfatici mezenterici sunt măriți, adunați în pachete, țesutul lor este infiltrat cu leucocite polimorfonucleare, eozinofile, histiocite; uneori se constată microabcese.

Ficatul e mărit, hepatocitele sunt supuse modificărilor distrofice, rareori se dezvoltă *hepatita acută*. Splina este hiperplaziată (masa e mărită de 1,5 – 2 ori), cu centre germinative mari în foliculii limfatici şi țesutul limfoid redus. Sunt foarte frecvente *leziunile imunocomplexe ale vaselor* – vasculitele, trombovasculitele, necroza fibrinoidă. O consecință a vasculitelor de sistem este erupția, care la bolnavii de yersinioză se constată în 95 % de cazuri, uneori glomerulonefrita.

În *forma apendiculară*, considerată de unii autori o varietate a celei abdominale, se pun în evidență diferite forme de *apendicită acută*, combinate cu *ileita terminală* şi *adenopatia mezenterică*. În peretele apendicelui vermicular se constată o inflamație abundentă cu leucocite polimorfonucleare, eozinofile, histiocite, uneori – granuloame yersinioase din macrofagi, celule epiteliale şi celule gigante solitare de tip Langhans; pentru granuloame sunt caracteristice cariorexisul şi liza purulentă.

Forma septică a maladiei evoluează după tipul septicemiei; în 50% de cazuri ea se termină cu moartea.

Complicațiile au caracter infecto-alergic. În perioada precoce a maladiei sunt posibile perforarea ulcerațiilor intestinale cu dezvoltarea peritonitei, icterul, pneumonia. În perioada tardivă mai frecvent se constată poliartrita, eritemul nodos, sindromul Reiter, miocardita. Complicațiile duc la prelungirea bolii, care poate dura câteva luni.

Evoluția bolii, de regulă, e favorabilă, însă boala poate recidiva, sau căpăta un caracter cronic. Exitul se observă mai cu seamă în forma septică.

HOLERA

Holera (de la ebraicul *choul ran* – boală rea, sau din grec. *chole* – bilă ,şi *rheo* – a curge) este o boală infecțioasă supraacută cu lezarea preponderentă a stomacului şi intestinului subțire. Holera face parte din grupul infecțiilor de carantină sau convenționale, de o contagiozitate excepțională. Este o antroponoză strictă.

Etiologia. Agentul patogen este vibrionul, descoperit de R.R.Koch în a. 1884. Cea mai mare importanță o are vibrionul Koch al holerei asiatice şi vibrionul El-Tor (El-

Tor – punct de carantină din Egipt, unde în a. 1906 a fost depistat un nou tip de vibrion, considerat anterior condiţionat-patogen). Vibrionul El-Tor, în comparaţie cu vibrionul Koch, provoacă forme mai uşoare ale bolii şi dă o letalitate mai mică.

Epidemiologia şi patogenia. Răspândirea holerei are caracter de endemii şi pandemii. În ultimii 150 de ani s-au înregistrat 7 pandemii de holeră, a şaptea pandemie a început în a. 1961 în Indonezia (Sulavesi), răspândindu-se ulterior în ţările Asiei, Europei şi Africii. Această pandemie a fost provocată de vibronul El-Tor, care, spre deosebire de vibrionul holerei asiatice, e mai rezistent, populează atât apele dulci, cât şi cele sărate şi supravieţuieşte mai îndelungat în mediul ambiant.

Sursa de contaminare este bolnavul de holeră sau purtătorul de vibrion; rezervor al agentului patogen este apa. Contaminarea se produce pe cale enterală şi are loc, de obicei, când se bea apa infectată. Perioada de incubaţie e de 3–5 zile. Vibrionii "alcalinofili", străbătând bariera acidă a stomacului (la voluntari holera a putut fi provocată doar după neutralizarea sucului gastric), găsesc un mediu optimal de existenţă în intestinul subţire. Aici ei se înmulţesc, eliminând exotoxina (holerogenul). Sub influenţa exotoxinei epiteliul mucoasei secretă o cantitate mare de lichid izotonic. Secreţia abundentă de lichid este generată de interacţiunea holerogenului cu sistemele fermentative ale celulei; totodată are importanţă *blocajul "pompei sodice" a celulei,* ceea ce *dereglează reabsorbţia lichidului* din lumenul intestinului. Secreţia abundentă de lichid şi dereglarea reabsorbţiei lui duce la diaree profuză. Dezvoltarea diareei este favorizată de lezarea membranelor celulare şi vasculare, ceea ce sporeşte permeabilitatea vasculo-tisulară, lezarea membranelor datorându-se prezenţei mucinazei la vibrion (teoria de filtraţie membranoasă a patogeniei). Diareea profuză duce la pierderea rapidă a apei şi electroliţilor (sodiului, potasiului, bicarbonaţilor), iar deshidratarea – la şoc hipovolemic şi acidoză metabolică, hemoconcentraţie şi hipoxie, oligurie progresantă şi la scăderea temperaturii corpului (perioada algidă a holerei, din lat. *algor* – frig). Exicoza progresivă şi dereglarea echilibrului electrolitic joacă rolul principal în apariţia comei holerice.

Anatomia patologică. În dezvoltarea holerei se disting trei stadii (perioade): enterita holerică, gastroenterita holerică şi perioada algidă.

Enterita holerică are caracter seros sau sero-hemoragic. Mucoasa devine tumefiată, edemaţiată şi hiperemiată; se observă hipersecreţie din partea celulelor caliciforme, ale căror membrane citoplasmatice se rup, secretul fiind expulzat în lumenul intestinului. Pe acest fond apar hemoragii solitare sau multiple. Enterita (mai cu seamă cea provocată de vibrionul El-Tor) în caz de tratament oportun se soldează cu vindecarea, însă poate fi înlocuită şi de perioada a doua a bolii – gastroenterita holerică.

În *gastroenterita holerică* semnele enteritei progresează, celulele epiteliale se vacuolizează şi pierd microvilozităţile; unele din ele se necrotizează şi se descuamează. La enterită se suprapune gastrita seroasă sau sero-hemoragică. Deshidratarea progresantă în această perioadă este generată nu numai de diaree, dar şi de vomitare.

În *perioada algidă* modificările morfologice sunt net pronunţate (fig.264, p.498). În intestinul subţire se observă o hiperemie considerabilă, necroza şi descuamarea celulelor epiteliale ale vilozităţilor, infiltrarea mucoasei cu limfocite, celule plasmatice, leucocite neutrofile, focare de hemoragii. Ansele intestinului sunt destinse, lumenul lor conţine o mare cantitate (3 – 4 l) de lichid incolor lipsit de miros,

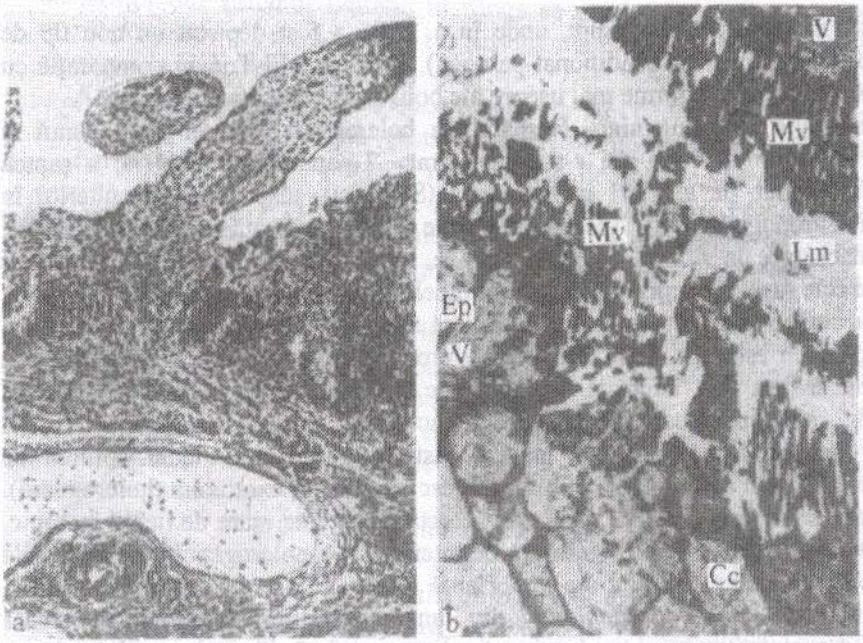


Fig. 264. Holera. Enterita (enterobiopsie).

a – hiperemie, edem, descuamarea celulelor epiteliale ale vilozităţilor, infiltraţie celulară a stromei (preparatul lui A.C.Agheev); b – omogenizarea citoplasmei celulelor epiteliului intestinal (Ep), vacuole multiple (V); distrugerea şi descuamarea microvilozităţilor (Mv), Cc – celulă caliciformă cu semne de hipersecreţie. Lm – lumenul intestinului. X 10000 (după A.A.Avakian ş.a.).

asemănător zamei de orez. În acest lichid se pot depista vibrioni. Membrana seroasă a intestinului e uscată, cu hemoragii punctiforme, opacă, de o culoare galbenă-roză. Printre ansele intestinului subţire se pune în evidenţă mucus transparent, lipicios, filant, cu aspect fibrilar.

Fenomenele de *exicoză* sunt pronunţate şi se depistează atât la examenul extern, cât şi intern al cadavrului. Rigiditatea cadaverică survine rapid şi persistă timp de câteva zile. În consecinţă conturul muşchilor este accentuat ("p o z i ţ i a g l a d i a t o r u l u i"). Pielea, de regulă, e uscată, ridată, mai cu seamă pe degetele mâinilor ("mânile spălătoresei"). Din cauza instalării rapide a rigidităţii cadaverice ea uneori aminteşte "pielea de gâscă". Mucoasele, ţesutul celulo-adipos subcutanat, muşchii sunt seci, totodată muşchii capătă o culoare roşie-întunecată. Sângele în vene este vâscos şi întunecat. Membranele seroase de asemenea sunt uscate, acoperite cu mucus transparent lipicios, filant şi filiform. Deshidratarea induce modificări în multe organe interne – splină, ficat, vezicula biliară, rinichi, miocard, encefal. S p l i n a se micşorează, capsula ei se cutează, foliculii se atrofiază, se observă hemosideroza pulpei. În f i c a t se dezvoltă distrofia hepatocitelor şi necroze de focar ale parenchimului; se dereglează biligeneza. V e z i c u l a b i l i a r ă este destinsă din cauza acumulării bilei transparente ("bilă albă"). În rinichi se constată necroza epiteliului tubilor porţiunilor proximale ale nefronului, deci modificări, întâlnite în oligurie sau în insuficienţa renală acută. În m i o c a r d, e n c e f a l se observă modificări distrofice şi necrobiotice.

Complicaţiile holerei se împart în specifice şi nespecifice. La cele specifice se referă tifosul holeriform şi uremia postholerică. *Tifosul holeriform* se dezvoltă ca o reacţie hiperergică la pătrunderea repetată a vibrionilor. Nu se exclude şi importanţa florei patogene a intestinului. Manifestările clinico-morfologice ale perioadei algide în tifosul holeriform dispar. Modificările principale se observă în intestinul gros şi sunt reprezentate de *colita difteroidă*, asemănătoare celei dizenterice. Splina e mărită, pe lângă hiperplazia pulpei în ea se pun în evidenţă infarcte. În ficat apar multiple focare de necroză de dimensiuni diferite în legătură cu tromboza vaselor interlobulare. Modificările rinichilor se caracterizează prin *glomerulonefrită extracapilară subacută sau necroza epiteliului tubilor renali.* Aceste modificări condiţionează dezvoltarea uremiei în tifosul holeriform.

Uremia postholerică este o complicaţie a holerei postalgide, în cadrul căreia în substanţa corticală a rinichilor apar *necroze infarctiforme* multiple.

Complicaţiile nespecifice ale holerei sunt *pneumonia, abcesele, flegmonul, erizipelul, sepsisul.*

Moartea bolnavilor de holeră survine, de regulă, în perioada algidă din cauza deshidratării, comei, uremiei, intoxicaţiei. Actualmente graţie tratamentului precoce şi oportun (administrarea electroliţilor, antibioticelor) letalitatea în algidul holeric s-a redus considerabil.

E posibilă şi moartea din cauza complicaţiilor holerei, dintre care cea mai frecventă este uremia.

PESTA

Pesta (pestis) este o boală infecţioasă supraacută din grupul infecţiilor de carantină (convenţionale).

Etiologia. Este provocată de bacilul pestei *(Yersinia pestis),* care reprezintă un aerob şi un anaerob facultativ, elimină fibrinolizină şi hialuronidază şi persistă în leucocitele polimorfonucleare şi macrofagi. Antigenii lui sunt asemănători cu antigenii ţesuturilor umane.

Epidemiologia şi patogenia. Pesta se caracterizează prin epidemii şi pandemii cu o letalitate înaltă, dar se întâlnesc şi cazuri sporadice, precum şi forme benigne. Pesta este o antropozoonoză tipică. Drept sursă de contaminare şi rezervor al agentului patogen servesc animalele sălbatice, mai cu seamă rozătoarele (ţistarii, *Marmota Sibirica, Dipoidae,* veveriţele, şobolanii etc.); din animalele domestice – pisicile, cămilele. Printre rozătoare nu sunt o raritate epidemiile (enzootiile) de pestă, care au caracter de septicemie hemoragică. Sunt posibile două căi de contaminare a omului: mai des de la rozătoarele bolnave prin înţepăturile puricilor *(pesta bubonică sau cutano-bubonică),* mai rar pe cale aerogenă de la omul bolnav cu pneumonie pestoasă *(pesta pulmonară primară).* Perioada de incubaţie durează de la câteva ore până la 6 zile.

De la locul inoculării prin înţepătura puricelui agentul patogen se răspândeşte pe cale limfoidă, în ganglionul limfatic regionar se dezvoltă inflamaţia – limfadenita (bubonul pestos primar de ordinul întâi). Progresarea limfogenă ulterioară a infecţiei duce la apariţia bubonilor de ordinul al doilea, al treilea ş. a. Însă, independent de formă, pentru pestă cea mai caracteristică este

diseminarea hematogenă a agentului patogen. Maladia evoluează ca o *septicemie* (septicemie hemoragică), fapt explicat prin insuficiența reacției fagocitare (endocitobioză) și a imunității umorale (anticorpii se elaborează foarte lent și nu ating un titru înalt) la bolnavii de pestă. Probabil, aceasta e legat de faptul că bacilul pestei dispune de intimitate antigenică față de celulele corpului uman.

Particularitățile imunității (inhibarea fagocitozei) și ale agentului patogen (prezența hialuronidazei și a fibrinolizinei în bacilul pestei) determină caracterul și dinamica modificărilor tisulare – inflamația sero-hemoragică, substituită de cea hemoragico-necrotică și purulentă, ca reacție la necroză.

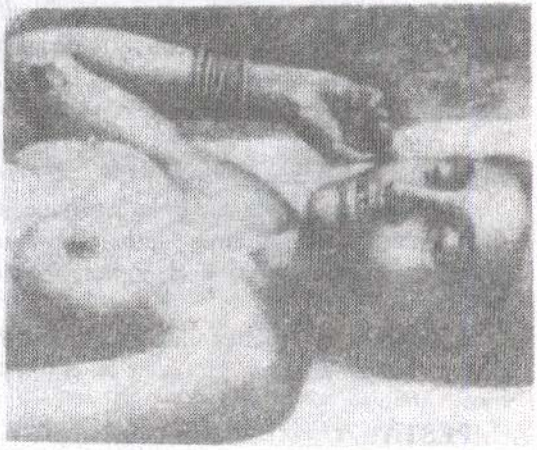


Fig. 265. Pestă. Bubon al brațului pe dreapta.

Anatomia patologică. Se disting următoarele forme de pestă: bubonică, cutano-bubonică (cutanată), pulmonară primară și septică primară.

Pesta bubonică se caracterizează prin mărirea ganglionilor limfatici regionali porțiunilor de intrare a infecției (mai frecvent inghinali, mai rar – axilari, cervicali). Astfel de ganglioni limfatici sunt numiți *buboni pestoși primari de ordinul întâi*. Ei pot fi solitari (fig. 265) sau multipli și ating 5–8 cm în diametru; ganglionii limfatici aderă între ei, sunt păstoși, mobili, pe secțiune de culoare roșie-închisă, cu focare de necroză. Țesutul, care circumscrie bubonii, este edemațiat. La examen microscopic se determină *tabloul limfadenitei sero-hemoragice supraacute*: țesutul ganglionului limfatic este îmbibat cu sânge și lichid seros, care conține o mulțime de microbi, se observă proliferarea celulelor reticulare. Pe acest fond apar focare de necroză, *limfadenita* devine *hemoragic-necrotică*. Drept reacție la necroză se dezvoltă *inflamația purulentă* și topirea țesutului ganglionului limfatic, apar *ulcerații*. În caz de sfârșit favorabil ulcerațiile se cicatrizează, dar mai frecvent bubonii primari de ordinul întâi devin sursa de răspândire limfogenă și hematogenă a infecției.

În caz de răspândire limfogenă apar buboni noi *(buboni primari de ordinul al doilea, al treilea etc.)* și se observă aceleași modificări morfologice, ca și în ganglionul limfatic regional. Diseminarea hematogenă duce la dezvoltarea rapidă a *bacteriemiei pestoase* și la *septicemie*, care se manifestă prin erupție, hemoragii multiple, afectarea hematogenă a ganglionilor limfatici, splinei, pneumonie pestoasă secundară, distrofie și necroză a organelor parenchimatoase.

Erupția poate fi sub formă de pustule, papule, eritem, dar neapărat cu component hemoragic și necrotic, adesea cu formarea ulcerațiilor. *Hemoragii multiple* se observă atât pe seroase, cât și pe mucoase. În caz de lezare hematogenă a ganglionilor limfatici apar *buboni secundari* (limfadenită sero-hemoragică, hemoragico-necrotică). Splina este septică, mărită considerabil (de 2 – 4 ori), flască, cu focare de necroză și reacție

leucocitară la necroză. Prin raclarea pulpei se obține un produs abundent. *Pneumonia pestoasă secundară,* apărută ca rezultat al diseminării hematogene (embolie) a infecției, are caracter de focar. În plămâni, în legătură cu inflamația sero-hemoragică, apar numeroase focare roșii-întunecate cu zone de necroză, unde se depistează în cantități enorme agentul patogen. Bolnavii de pneumonie pestoasă secundară pot fi sursa de infecție aerogenă, adică de apariție a pestei pulmonare primare. Modificările distrofice și necrotice interesează multe organe parenchimatoase – inima, ficatul, rinichii etc.

Forma cutano-bubonică (cutanată) a pestei se deosebește de cea bubonică prin apariția modificărilor la nivelul inoculării infecției, adică se dezvoltă un afect primar, reprezentant de *"flictena pestoasă"* (o veziculă cu conținut sero-hemoragic) sau de *carbunculul hemoragic pestos.* Între afectul primar și bubon apare *limfangita.* Pe locul carbunculului se observă edem, condensarea pielii, care devine roșie-întunecată; pe secțiune se observă o îmbibare sanguinolentă a tuturor straturilor pielii, focare de necroză, circumscrise de aglomerări de leucocite. Ulterior carbunculul se exulcerează. Se dezvoltă septicemia cu aceleași modificări în organe, ca și în pesta bubonică.

Pesta pulmonară primară e foarte contagioasă. Durata bolii e de 2–3 zile. Apare *pneumonia lobară,* de regulă se afectează pleura – *pleuropneumonie.* Pe secțiune țesutul pulmonar e galben-cenușiu, pleurita e sero-hemoragică. În debutul bolii se remarcă hiperemia țesutului, în lumenul alveolelor se conține exsudat sero-hemoragic; apoi se suprapun staze, hemoragii, focare de necroză și supurație secundară. Sunt exprimate semnele de intoxicație gravă. În organele interne, pe mucoase, piele se pun în evidență hemoragii multiple.

Pesta septică primară se caracterizează prin tabloul sepsisului fără porți vizibile de intrare a infecției. Evoluția bolii este extrem de gravă.

Pentru stabilirea diagnosticului de pestă la masa de necropsie este obligatoriu examenul bacterioscopic și ulterior cel bacteriologic cu însămânțarea culturii bacilului pestei, precum și verificarea diagnosticului cu ajutorul experimentului biologic – inocularea materialului, prelevat la necropsia animalelor (în caz de pestă moartea animalelor survine peste 3–6 zile prin septicemie hemoragică). La necropsia cadavrelor se cer respectate măsuri speciale de precauție.

Complicațiile în pestă sunt de regulă letale. În formele de pestă bubonică, cutano-bubonică și septică primară bolnavii mor de septicemie sau cașexie – *marasm pestos,* în pesta pulmonară primară – de intoxicație sau complicații pulmonare.

TULAREMIA

Tularemia este o boală infecțioasă cu focalitate naturală din grupul antropozoonozelor bacteriene, care evoluează acut sau cronic.

Etiologia. Maladia este provocată de *Francisella tularense,* descoperită de Mc Coy și Chapin (1912) pe malurile lacului Tulare din California, de unde și provine denumirea bolii.

Epidemiologia și patogenia. Rezervorul agentului patogen sunt rozătoarele (mai cu seamă șobolanii de apă, iepurii, inclusiv iepurii de casă, veverițele, șoarecii de câmp), printre care apar periodic epidemii asemănătoare celor pestoase. Transmiterea tularemiei de la animale se înfăptuiește prin contact, pe cale aerogenă, hidrică și

alimentară, precum şi prin intermediul insectelor hematofage (căpuşe). Contaminarea de la oamenii bolnavi practic nu se întâlneşte. Boala are de obicei caracter profesional şi se întâlneşte sub formă de epidemii printre vânători. Sunt posibile şi cazuri sporadice. Perioada de incubaţie e de 3–8 zile. Patogenia tularemiei are mult comun cu pesta ("pestă benignă"). La nivelul pătrunderii agentului patogen poate apărea a f e c t u l p r i m a r (pustulă, exulceraţie), dar, de regulă, afectul primar nu apare, bacteriile ajungând pe cale limfogenă în ganglionii limfatici regionali (mai frecvent axilari şi inghinali), unde se dezvoltă inflamaţia, se formează *bubonii tularemici primari*. Infecţia se răspândeşte pe cale limfogenă şi hematogenă, însă generalizarea infecţiei în tularemie are loc în baza reacţiilor imune, fapt confirmat prin formarea precoce a granuloamelor tularemice.

Anatomia patologică. Se disting forme de tularemie bubonică, pulmonară şi tifoidă.

În *forma bubonică* pot fi exprimate toate componentele complexului tularemic primar, dar deosebit de caracteristice ele sunt pentru varianta ulcero-bubonică a acestei forme. Pe locul de pătrundere a infecţiei (de regulă, pe degetele mâinii drepte) apare o *pustulă*, apoi o *ulceraţie*. La examen histologic, pe lângă necroza epidermului, în derm se pun în evidenţă *granuloame tularemice*, ce constau din celule epitelioide, limfoide, gigante, leucocite polimorfonucleare; centrul granuloamelor este supus necrozei. Granuloamele tularemice le amintesc pe cele tuberculoase şi se deosebesc de acestea doar prin predispoziţia lor la supuraţie. În *bubonii tularemici*, care reprezintă nişte ganglioni limfatici măriţi şi aderenţi, se formează granuloame de structura descrisă mai sus, focare de necroză şi supuraţie. Dacă supuraţia atinge proporţii mari apar fistule, ulceraţii atone, pe locul cărora se formează cicatrice. Maladia în astfel de cazuri capătă o evoluţie cronică. În caz de generalizare a procesului granuloamele şi focarele de supuraţie apar în diferite organe – splină, ficat, măduva oaselor, plămâni, organele endocrine. Splina în acest caz se măreşte şi o aminteşte pe cea septică. În e v o l u ţ i a c r o n i c ă a bolii în ţesuturi se pun în evidenţă granuloame tularemice şi scleroza.

Forma pulmonară a tularemiei (la contaminarea aerogenă) se caracterizează prin *pneumonie tularemică primară şi limfadenită* a ganglionilor limfatici regionali. Focarele de indurație din plămâni amintesc focarele de necroză cazeoasă în tuberculoză. În aceste focare se pun în evidenţă acumulări de exsudat sero-fibrinos şi sero-hemoragic cu zone de necroză, precum şi granulomatoza. În ganglionii limfatici se mai determină granuloame, focare de necroză şi supuraţie.

Forma tifoidă se caracterizează prin septicemie cu hemoragii multiple în organe fără modificări cutanate locale şi modificări ale ganglionilor limfatici. În astfel de cazuri doar examenul bacteriologic şi experimentul biologic (contaminarea animalelor cu material cadaveric) permit stabilirea diagnosticului.

Moartea în tularemie survine mai frecvent în formele tifoidă (sepsis) şi pulmonară (pneumonie).

BRUCELOZA

Bruceloza este o boală infecţioasă din grupul antropozoonozelor bacteriene, ce poate avea evoluţie acută, subacută şi cronică.

Etiologia. În patologia umană bruceloza este echivalentă cu febra de Malta, sau boala lui Bang. Maladia şi agentul patogen –*Brucella* – sunt numite în numele lui D.Bruce, care în a. 1866 a descoperit în laptele de capră agentul patogen al febrei de Malta *(Brucella melitensis)*, sau tipul caprin-ovin al brucelei. În veterinărie bruceloza este identică avortului septic la bovine şi la porci. Agentul patogen al avortului la bovine (Brucella abortus), sau tipul bovin al brucelei, a fost descoperit în a.1897 de B.Bang, iar agentul patogen al avortului la porci (Brucella suis), sau tipul porcin al brucelei – de Traum în a. 1914. Toate cele trei specii ale agentului patogen, actualmente unite într-un grup de brucele, sunt patogene pentru om.

Epidemiologia şi patogenia. La contaminarea omului cu brucela de tip bovin sau porcin se observă mai frecvent *bruceloza sporadică*, iar cu brucela de tip caprin-ovin – cea *epidemică*. Contaminarea se produce prin piele, mucoasa căilor respiratorii sau pe cale alimentară la folosirea laptelui sau a produselor lactate. Boala de cele mai multe ori are caracter profesional (suferă lucrătorii din zootehnie). Perioada de incubaţie e de 1–3 săptămâni. Pe locul porţii de intrare a infecţiei nu apar modificări. Agentul patogen se acumulează în ganglionii limfatici regionali, de unde are loc diseminarea lui hematogenă. Afecţiunea evoluează pe fondul sensibilizării organismului de către brucele, totodată răspunsul imunologic în diferite perioade ale bolii este diferit.

Anatomia patologică. Modificările în stadiile acut, subacut şi cronic ale brucelozei diferă.

S t a d i u l a c u t se caracterizează printr-un debut acut şi evoluţie septică (1 – 2 luni), *reacţie hiperergică* ca răspuns la generalizarea infecţiei. Această reacţie se manifestă prin mărirea volumului splinei, ficatului, ganglionilor limfatici cu o hiperplazie a elementelor limfoide şi endoteliale, vasculite proliferative cu tromboză şi fenomene de permeabilitate vasculară sporită. Se dezvoltă diateza hemoragică. În organele parenchimatoase apar modificări distrofice şi inflamaţia seroasă.

În s t a d i u l s u b a c u t (lunile 3-4 de boală) predomină reacţiile de hipersensibilitate de tip întârziat, în diferite organe apar *granuloame bruceloase*. Ele constau din celule epitelioide şi gigante de tip Langhans cu un amestec de celule plasmatice şi eozinofile. Granulomul brucelos, spre deosebire de cel tuberculos, cu care se aseamănă, este bogat în vase, celulele epitelioide sunt amplasate haotic, iar necroza centrală se dezvoltă rar. Pe lângă granulomatoză acest stadiu se caracterizează prin dezvoltarea *vasculitei productiv-distructive alergice*, care are caracter de sistem. La predominarea modificărilor vasculare într-un organ sau altul se observă m a n i f e s t ă r i l o c a l e ale brucelozei. De cele mai multe ori se afectează f i c a t u l (hepatită), i n i m a (endocardita ulcero-polipoasă, miocardita productivă), e n c e f a l u l ş i m e n i n g e l e (encefalomielită, meningită exsudativ-productivă), r i n i c h i i (glomerulonefrită). În s p l i n ă, de regulă, se observă hiperplazia pulpei, formarea granuloamelor, ceea ce cauzează mărirea ei.

S t a d i u l c r o n i c se observă în evoluţia de lungă durată (mai mult de un an) a bolii. Pentru el sunt caracteristice reacţia productivă manifestă cu formarea granuloamelor, vasculitele, distrofia şi scleroza organelor parenchimatoase. În caz de slăbire a rezistenţei organismului bruceloza cronică evoluează ca un sepsis lent, fiind însoţită de caşexie.

În acest stadiu capătă amploare leziunile locale (organice), de aceea se disting câteva forme clinico-morfologice de bruceloză: cardio-vasculară, nervoasă (neuro-bruceloză), hepato-lienală, uro-genitală şi osteo-articulară.

În *forma cardio-vasculară* se dezvoltă endocardita ulcero-polipoasă a valvulelor aortice, care aminteşte modificările din endocardita (septică lentă) bacteriană. De pe depozitele valvulare se pot însămânţa brucelele. Endocarditei i se alătură *miocardita productivă*. În stroma miocardului apar granuloame, iar în ramificările arterelor coronare inflamaţia productivă, tromboza (trombovasculita). În evoluţia de lungă durată a bolii se dezvoltă leziunea valvulei aortice, cardioscleroza.

Forma nervoasă (neurobruceloza) se caracterizează prin meningoencefalită, la baza căreia se află o vasculită productiv-distructivă cu reacţie glială. În caz de asociere a trombozei vaselor, apar focare de ramolisment cerebral, hemoragii, chisturi.

În forma hepato-lienală predomină modificările ficatului şi ale splinei, ce sfârşesc cu ciroză hepatică şi splenomegalie, însoţite de icter şi diateză hemoragică.

Pentru forma uro-genitală e caracteristică dezvoltarea orhitei şi epididimitei soldate cu atrofia testiculelor şi epididimului (ooforitele bruceloase se întâlnesc rar).

În forma osteo-articulară procesul granulomatos predomină în muşchi, tendoane, aponevroze, în capsulă şi membranele sinoviale ale articulaţiilor, în măduva oaselor. Se dezvoltă osteomielita oaselor tubulare şi plate, periostite şi artrite cu distrucţia oaselor şi articulaţiilor. E posibilă şi forma mixtă de bruceloză cronică.

Moartea în stadiul acut al brucelozei poate surveni prin sepsis. În stadiile subacut şi cronic ea este condiţionată de leziunile locale.

ANTRAXUL

Antraxul este o boală infecţioasă acută din grupul antropozoonozelor bacteriene.

Etiologia. Maladia este cauzată de bacilul cărbunos *(Bac. anthracis)* sporulat şi rezistent în mediul ambiant, izolat pentru prima oară în cultură pură de Koch (1876).

Epidemiologia şi patogenia. În afară de om de această boală suferă mai ales animalele domestice (caii, bovinele, ovinele şi caprinele). Contaminarea omului de la animalele bolnave are loc pe diferite căi. Dacă contaminarea are loc prin piele, apare *forma cutanată* de antrax, calea alimentară generează *forma intestinală*, iar la inspirarea aerului care conţine sporii agentului patogen al antraxului se dezvoltă *forma pulmonară* primară a bolii. Perioada de incubaţie constituie 2-3 zile. Boala are un caracter strict profesional. După pătrunderea în organism bacteria cărbunoasă formează o capsulă, care împiedică fagocitoza şi stabilirea imunităţii. La nivelul de pătrundere în organism agentul patogen provoacă un leucotactism negativ şi dezvoltarea inflamaţiei sero-hemoragice. La început infecţia se răspândeşte pe cale limfogenă cu acumularea agentului patogen în ganglionii limfatici regionali, apoi pe cale hematogenă, ceea ce duce la bacteriemie şi sepsis.

Anatomia patologică. Se disting următoarele forme de antrax: cutanat, intestinal, pulmonar primar şi septic primar.

Forma cutanată este cea mai frecvent întâlnită. Pe locul pătrunderii agentului patogen (față, gât, extremități, mai rar pe trunchi) apare o pată roșie nu prea mare, în centrul căreia se formează o veziculă cu lichid sero-hemoragic. În curând partea ei centrală se necrozează, devine neagră, asemănătoare cu cărbunele – se formează *carbunculul antraxului* având la bază *inflamația sero-hemoragică supraacută.* În țesuturile adiacente, care circumscriu carbunculul, se determină o cantitate enormă de bacterii, totodată fenomenele de fagocitoză lipsesc, leucocite în exsudat sunt foarte puține. Aproape simultan cu carbunculul se dezvoltă *limfadenita sero-hemoragică regională.* Ganglionii limfatici sunt măriți considerabil, pe secțiune au culoare roșie-întunecată. În ei se observă hiperemie pronunțată, edem și infiltrație hemoragică cu acumulare de microbi. Țesutul celular lax din jurul ganglionilor limfatici de asemenea este edemațiat, cu zone de hemoragii. În majoritatea cazurilor forma cutanată sfârșește cu vindecarea, iar într-un sfert de cazuri se dezvoltă *septicemia cărbunoasă.*

Forma conjunctivală, ca o varietate a celei cutanate, apare atunci când sporii nimeresc pe conjunctivă și este însoțită de o inflamație sero-hemoragică a țesuturilor ochiului (oftalmită) și de edemul țesutului celular adiacent.

În *forma intestinală* a bolii în partea inferioară a ileonului apar zone imense de infiltrație hemoragică și ulcerații, se dezvoltă inflamația sero-hemoragică a intestinului.

În ganglionii limfatici ai mezoului de asemenea se constată inflamație sero-hemoragică, care se extinde pe țesutul celular adiacent. Ganglionii limfatici, ca și mezoul, sunt edemațiați, îmbibați cu sânge. În cavitatea abdominală se acumulează exsudat sero-hemoragic. Forma intestinală se complică, de regulă, cu sepsis.

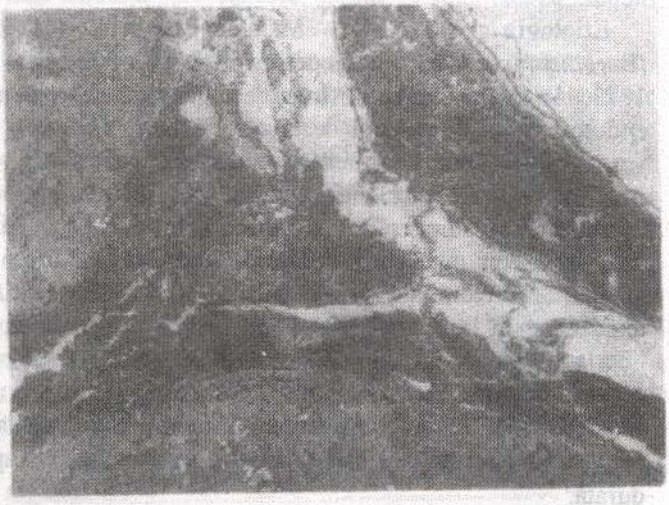


Fig. 266. Antraxul. Meningoencefalită hemoragică. Leptomeningele e infiltrat cu sânge.

Forma pulmonară primară se caracterizează prin traheită hemoragică, bronșită și pneumonie sero-hemoragică de focar sau confluentă. Ganglionii limfatici ai hilului pulmonar sunt măriți, cu focare de hemoragii, în legătură cu inflamația sero-hemoragică. Forma pulmonară primară se complică de regulă cu sepsis.

Pentru *forma septică primară* sunt caracteristice manifestările generale ale infecției în lipsa modificărilor locale. Aceste modificări generale sunt identice atât pentru septicemia cărbunoasă primară, cât și pentru cea secundară, care complică evoluția formelor cutanată, intestinală și pulmonară primară ale bolii. La necropsia defuncților de septicemie cărbunoasă se constată mărirea s p l i n e i, aceasta fiind flască, pe secțiune de culoare vișinie-întunecată, aproape neagră, prin raclarea pulpei obținându-se un produs abundent. În frotiurile de pe secțiunea splinei se pune în evidență un număr enorm de bacterii cărbunoase. Deosebit de caracteristică este dezvoltarea *meningoencefalitei hemoragice* (fig.266, p.505). Leptomeningele de pe emisferele cerebrale și baza creierului sunt edematiate, îmbibate cu sânge de culoare roșie-întunecată ("scufiță roșie"). Acest tablou amintește hemoragia subarahnoidiană.

La e x a m e n h i s t o l o g i c se pune în evidență o inflamație sero-hemoragică a meningelor și a țesutului cerebral cu distrugerea pereților vaselor mici, ruperea lor, acumularea unei cantități enorme de bacterii cărbunoase în lumenul vaselor. "Popularea" vaselor (capilarelor, arteriolelor) cu bacterii cărbunoase se observă pretutindeni.

Moartea bolnavilor de antrax survine prin sepsis. La necropsie diagnosticul antraxului trebuie confirmat prin rezultatele examenului bacterioscopic.

FEBRA RECURENTĂ

Febra recurentă (typhus recurrens) este o boală infecțioasă acută, caracterizată prin debut acut, accese febrile regulate, intoxicație, cefalee și mialgie, sindrom hepatolienal.

Etiologia și patogenia. Maladia este provocată de spirocheta febrei recurente *(Borellia recurrentis)*, descoperită în sângele bolnavilor de către O. Obermayer în a. 1873. Agentul patogen se înmulțește în celulele sistemului fagocitelor monocitare, endotoxina lui dispunând de însușirea de a exercita o acțiune neurotropă (SNC) și vasoparalitică. Febra recurentă se transmite de la om la om prin înțepăturile insectelor, mai frecvent ale păduchilor; spirocheta se înmulțește în cavitățile corpului și în hemolimfa acestora și nu se elimină în mediul ambiant. Spirochetele pătrund în organismul omului prin leziunile de grataj rezultate din scărpinat. După perioada de incubație, care durează de la 3 până la 30 de zile, agentul patogen nimerește în sânge, unde pune în libertate endotoxina. În timpul acceselor de febră spirochetele circulă liber prin sânge, iar apoi dispar; s-a observat că spirochetele depistate în sânge în accesul de rând, se deosebesc după proprietățile lor antigenice de cele izolate în accesele precedente. Recidivarea acceselor de febră se datorează persistenței agentului patogen în macrofagi. Imunitatea după febra recurentă suportată este stabilă și de lungă durată.

Anatomia patologică. Modificările din cadrul febrei recurente au fost studiate de M.N.Nikiforov, M.V.Voino-Iasenețki. Cele mai tipice modificări apar în splină. Ea se mărește, atingând masa de 400 – 600 g, are o consistență densă, capsula încordată, uneori acoperită cu un depozit fibrinos, în cazuri rare se observă rupturi ale splinei cu hemoragii masive. În pulpă apar focare mici albe-cenușii sau galbene, care se văd bine pe secțiune. Sub capsulă se pun în evidență focare infarctiforme de necroză, condiționate de lezarea vaselor (necroza pereților, tromboza).

La examen microscopic se observă hiperplazia foliculilor splinei cu scindarea limfocitelor şi substituirea lor prin leucocite neutrofile. Aceste modificări se accentuează spre sfârşitul accesului, când are loc fagocitoza spirochetelor. Focarele de necroză ale foliculilor splinei se numesc *necroze miliare* (vezi fig.44). Ulterior în zonele de necroză ale foliculilor are loc regenerarea completă a ţesutului limfoid sau se dezvoltă cicatrice mici.

În ficat şi rinichi se observă modificări distrofice, uneori hemoragii. În miocard se constată distrofia fibrelor musculare şi proliferarea celulelor stromei. În pereţii vaselor mici din diferite organe se întâlnesc modificări distructive.

Complicaţie a febrei recurente, care deseori duce la moartea bolnavilor, este ruptura splinei. La bolnavii casectizaţi se observă pneumonie, pericondrită costală. În caz de suprapunere a salmonelozei boala capătă caracter septic cu apariţia microabceselor multiple în rinichi, dezvoltarea icterului etc.

TUBERCULOZA

Tuberculoza este o boală infecţioasă cronică, în care se pot afecta toate organele omului, dar mai frecvent plămânii.

Tuberculoza continuă să rămână o boală destul de răspândită. În toată lumea anual se îmbolnăvesc de tuberculoză 2 – 3 mln de oameni, în timp ce mor 3 – 5 mln; numărul total de bolnavi de tuberculoză atinge cifra de 15 – 20 mln, jumătate din ei depăşesc vârsta de 45 de ani. 75 % din toţi bolnavii şi defuncţii de tuberculoză revin ţărilor în curs de dezvoltare din Asia, Africa şi America de Sud, unde tuberculoza trebuie considerată boală epidemică fără tendinţă spre scădere. Lupta cu tuberculoza în plan internaţional este înfăptuită de OMS.

Tuberculoza are unele particularităţi, care o deosebesc de alte infecţii. Acestea sunt: 1) ubicuitatea (de la lat. *ubique* – pretutindeni) infecţiei din punct de vedere epidemiologic, clinic şi morfologic; 2) duplicitatea tuberculozei, care în funcţie de corelaţia imunităţii şi alergiei poate fi atât o manifestare a infectării, cât şi a îmbolnăvirii; 3) polimorfismul manifestărilor clinico-morfologice; 4) evoluţia cronică ondulantă – alternarea exacerbărilor şi a remisiunilor bolii.

Etiologia şi patogenia. Tuberculoza este cauzată de micobacteria tuberculozei, descoperită de Koch în a. 1882. Se disting patru tipuri de micobacterii: uman, bovin, aviar şi poichiloterm. Patogene pentru om sunt primele două tipuri. Pentru micobacteria tuberculozei sunt caracteristice: creşterea optimală în condiţiile saturării înalte a ţesuturilor cu oxigen, şi, totodată, posibilitatea creşterii în lipsa acestuia (anaerob facultativ); variabilitatea foarte pronunţată – forme ramificate, cocciforme, L–forme, care sub influenţa preparatelor chimioterapice pot pierde peretele celular, persistând timp îndelungat în organism.

Patogenia tuberculozei se reduce la pătrunderea micobacteriei în organism şi interacţiunea ei cu ţesuturile şi organele acestuia. Apariţia, evoluţia şi consecinţele tuberculozei în mare măsură sunt condiţionate de starea imunologică a organismului, reactivitatea acestuia. Reactivitatea asigură o diversitate neobişnuită a manifestărilor clinico-morfologice ale tuberculozei, ceea ce constituie una din cele mai elocvente particularităţi ale bolii şi creează mari dificultăţi în diagnosticul clinic.

Anatomia patologică. Se disting trei forme principale de manifestări clinico-morfologice ale tuberculozei: tuberculoza primară, tuberculoza hematogenă şi tuberculoza secundară.

TUBERCULOZA PRIMARĂ

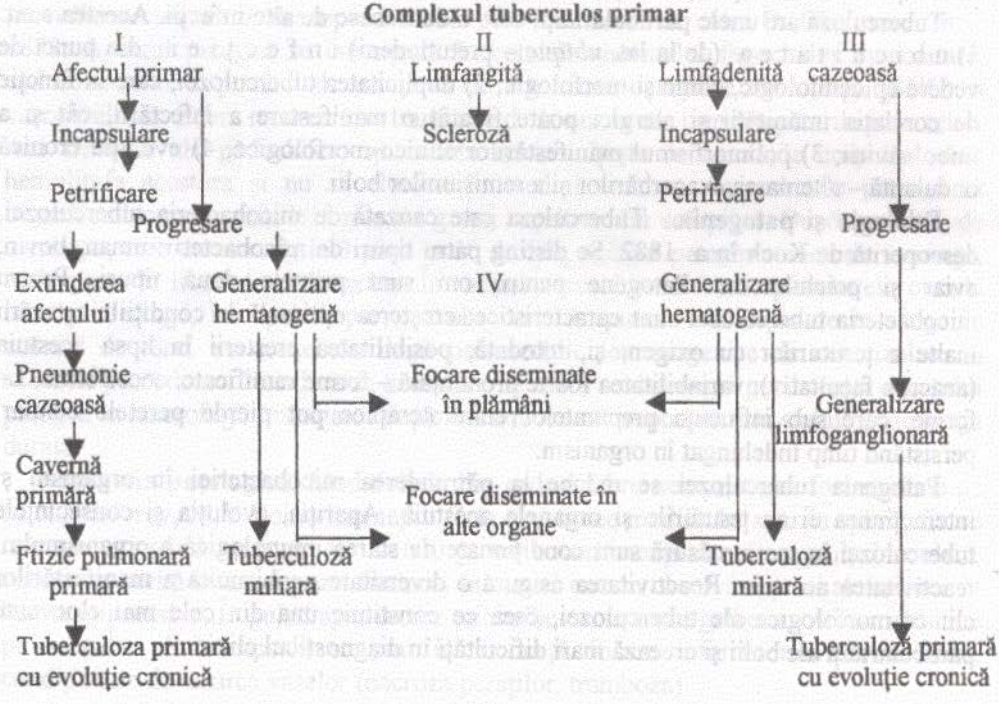
Tuberculoza primară se caracterizează prin: 1) dezvoltarea afecţiunii în perioada de infectare, adică la prima întâlnire a organismului cu agentul patogen; 2) sensibilizare şi alergie, reacţii de hipersensibilitate de tip imediat; 3) predominarea modificărilor exsudativ-necrotice; 4) predispoziţie la generalizarea hematogenă şi limfogenă (limfoganglionară); 5) reacţii paraspecifice sub formă de vasculite, artrite, serozite etc.

Infectarea are loc, de regulă, pe cale aerogenă, e posibilă şi calea alimentară. Suferă îndeosebi copiii, însă succesele obţinute în profilaxia tuberculozei la copii au făcut ca tuberculoza primară să se înregistreze în prezent la adolescenţi şi adulţi.

Anatomia patologică. Manifestarea morfologică a tuberculozei primare este complexul tuberculos primar (schema XXIV). El constă din trei componenţi (fig. 267, p.509): focarul de leziune din organ – *focarul sau afectul primar,* inflamaţia tuberculoasă a vaselor limfatice eferente – *limfangită* şi inflamaţia tuberculoasă din ganglionii limfatici regionali – *limfadenită.*

În contaminarea aerogenă focarul tuberculos primar (afectul) apare în plămâni subpleural în segmentele cel mai bine aerate, mai ales din plămânul drept – III, VIII, IX, X (deosebit de frecvent în al III). El reprezintă un focar de inflamaţie exsudativă; exsudatul se supune rapid necrozei. Se formează un

Schema XXIV. **Variantele de evoluţie a tuberculozei primare**



focar de p n e u m o n i e c a z e o a s ă, circumscris de o zonă de inflamaţie perifocală. Dimensiunile afectului sunt diverse: uneori prezintă o alveolită, abia desluşită microscopic, dar de cele mai multe ori inflamaţia ocupă un acin sau o porţiune de lob, rareori un segment şi foarte rar un lob întreg. În masele cazeoase ale afectului primar persistă timp îndelungat fibrele elastice şi argentafine ale carcasei plămânului. Permanent se observă antrenarea pleurei în procesul inflamator cu dezvoltarea pleureziei fibrinoase sau sero-fibrinoase. În scurt timp procesul inflamator specific se propagă pe vasele limfatice adiacente focarului primar – se dezvoltă

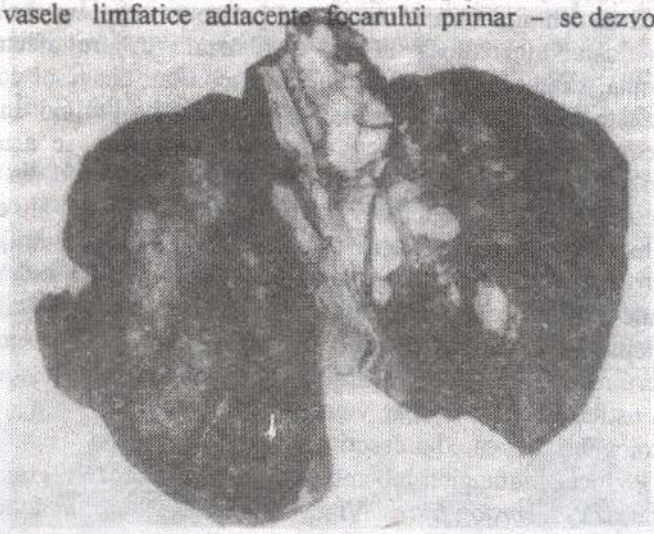


Fig. 267. Complex tuberculos primar. Afect primar în lobul inferior al plămânului drept, limfangită tuberculoasă şi limfadenită cazeoasă.

limfangita tuberculoasă reprezentată de stază limfatică şi de foliculi tuberculoşi formaţi în ţesutul perivascular edemaţiat de pe parcursul vaselor limfatice. Se formează o "cărăruşă" de la focarul primar spre ganglionii limfatici parahilari.

Ulterior procesul inflamator deosebit de repede se răspândeşte asupra ganglionilor limfatici regionali bronho-pulmonari, bronşici şi de bifurcaţie, în care se dezvoltă un proces inflamator specific cu instalarea rapidă a necrozei cazeoase. Apare o *limfadenită tuberculoasă cazeoasă* totală. Ganglionii limfatici se măresc de câteva ori şi pe secţiune sunt reprezentaţi de mase cazeoase. Modificările din ganglionii limfatici regionali totdeauna sunt mai considerabile în comparaţie cu afectul primar.

În ţesutul celular al mediastinului, adiacent ganglionilor limfatici cu modificări cazeoase, se dezvoltă o inflamaţie perifocală cu grad diferit de manifestare, iar în cazurile cele mai grave se întâlnesc chiar şi focare de necroză cazeoasă.

În caz de c o n t a m i n a r e a l i m e n t a r ă complexul tuberculos primar se dezvoltă în intestin şi de asemenea constă din trei componenţi. În ţesutul limfoid al porţiunii inferioare a ileonului sau a cecului se formează foliculii tuberculoşi cu necroză, ulterior pe mucoasă apar *ulceraţii,* acesta şi este a f e c t u l p r i m a r. Apoi ia naştere *limfangita tuberculoasă* cu foliculi tuberculoşi pe parcursul vaselor limfatice şi *limfadenita cazeoasă* a ganglionilor limfatici regionali afectului primar. În mod analogic apare complexul tuberculos primar în *amigdală* (afectul primar în amigdală, limfangită şi necroza cazeoasă a ganglionilor limfatici cervicali), piele (ulceraţie pe piele, limfangită, limfadenită cazeoasă regională).

Sunt posibile trei variante de evoluţie a tuberculozei primare: 1) stingerea tuberculozei primare şi vindecarea focarelor complexului primar; 2) progresarea complexului primar cu generalizarea procesului; 3) evoluţia cronică (tuberculoză primară cu evoluţie cronică, vezi schema XXIV).

Stingerea tuberculozei primare şi vindecarea focarelor complexului primar. Aceste procese încep în focarul pulmonar primar. În primul rând se resoarbe inflamaţia perifocală, reacţia exsudativă fiind substituită prin cea productivă: în jurul focarului de pneumonie cazeoază se formează un burelet din celule epitelioide şi limfoide, care parcă ar delimita focarul de ţesutul pulmonar adiacent. În afara acestui burelet apar granuloame tuberculoase în curs de fibrozare. În jurul afectului primar se formează o capsulă, straturile exterioare ale căreia constau din ţesut conjunctiv lax în care sunt prezente vase mici, circumscrise de celule de tip limfoid. În stratul intern al capsulei, care contactează nemijlocit cu masele cazeoase, se acumulează treptat structuri fibrilare şi acesta se contopeşte cu cel extern. Vasele din stratul extern al capsulei afectului primar pot ajunge până în straturile interioare ale capsulei, contactând direct cu masele cazeoase. Acestea treptat se supun deshidratării, devin dense, se calcifică *(petrificare)*. Cu timpul în stratul intern, adiacent maselor cazeoase petrificate, apar celule polinucleate, care resorb masele cazeoase petrificate. Pe locul lor prin metaplazie se formează trabecule osoase cu celule de măduvă osoasă în spaţiile intertrabeculare. Astfel, focarul primar petrificat se transformă într-un focar *osificat*. Un astfel de focar primar vindecat este numit f o c a r G h o n, după numele patologului ceh, care l-a descris.

Pe locul limfangitei tuberculoase în urma fibrozării granuloamelor tuberculoase se formează un *cordon fibros*. Vindecarea în ganglionii limfatici se produce tot aşa, ca şi în focarul pulmonar, însă în legătură cu dimensiunile mari ale leziunii din ganglion ea evoluează mai lent decât în focarul pulmonar. Focarul de cazeoză din ganglionul limfatic treptat se deshidratează, se calcifică fiind astfel supus şi osificării.

F o c a r e c a l c i f i c a t e în plămâni pot fi depistate şi la mulţi oameni practic sănătoşi. La vârsta de până la 10 ani ele se întâlnesc în 6 % de necropsii, de la 10 până la 15 ani – în 25 %, de la 20 până la 30 de ani – în 45 %, iar după 40 de ani aproape la toţi oamenii. Prin urmare, pătrunderea micobacteriei tuberculoase în organismul omului duce nu numai la îmbolnăvire, dar şi la i n f e c t a r e, care poate exercita o influenţă favorabilă asupra formării imunităţii, preîntâmpinând o nouă contaminare. S-a dovedit, că imunitatea antituberculoasă e infecţioasă, nesterilă, adică ea se instalează în organism în prezenţa micobacteriilor cu virulenţă scăzută. Acestea pot fi izolate chiar din focarele calcificate ale complexului tuberculos primar. De mult timp se practică vaccinarea nou-născuţilor şi a copiilor mici cu vaccin BCG, preparat din micobacterii tuberculoase slăbite. Administrarea obligatorie a vaccinului antituberculos a redus brusc infectarea în rândul copiilor, termenii de contaminare deplasându-se spre grupele de vârstă la care forţele de protecţie ating un grad de manifestare cu mult mai înalt. Însă nu trebuie trecut cu vederea faptul că în masele cazeoase calcificate şi chiar parţial osificate se acumulează micobacterii cu virulenţă scăzută sau L-forme ale acestora, care îşi pot reîncepe activitatea la diminuarea forţelor de protecţie ale organismului.

În caz de vindecare în intestin, pe locul ulceraţiei, se formează o cicatrice mică, iar în ganglionii limfatici – focare petrificate. Osificarea lor evoluează foarte lent.

Progresarea tuberculozei primare cu generalizarea procesului se manifestă în patru forme: hematogenă, limfogenă (limfoganglionară), extinderea afectului primar şi mixtă.

Forma hematogenă de progresare (generalizare) în tuberculoza primară se dezvoltă în legătură cu pătrunderea precoce a micobacteriilor în sânge (diseminare) din afectul primar sau din ganglionii limfatici cu modificări cazeoase. Micobacteriile se depun în diferite organe, ceea ce duce la formarea în ele a tuberculilor, dimensiunile cărora variază de la foliculi miliari – *tuberculoză miliară* (vezi fig. 71), până la focare mari de mărimea unui bob de mazăre şi mai mari. În legătură cu aceasta se disting *formele miliară şi macronodulară* de generalizare hematogenă (fig. 268). Deosebit de periculoasă este erupţia foliculilor tuberculoşi miliari în leptomeninge cu dezvoltarea leptomeningitei tuberculoase. Uneori în caz de generalizare hematogenă în diferite organe apar focare diseminate solitare de diferite dimensiuni, inclusiv şi în regiunea apicală a plămânilor (focare Simon), care peste mulţi ani după stingerea infecţiei primare servesc drept sursă de declanşare a leziunii tuberculoase la nivelul localizării unui atare focar.

Forma limfogenă (limfoglandulară)[1] *de progresare* (generalizare) în tuberculoza primară se manifestă prin angajarea în procesul de inflamaţie specifică a ganglionilor limfatici bronşici, de bifurcaţie, paratraheali, supra- şi subclaviculari, cervicali ş.a. Importanţă clinică deosebită are *adenopatia traheo-bronşică tuberculoasă*. Atunci când pachetele de ganglioni limfatici amintesc o tumoare, se vorbeşte despre o *adenopatie traheo-bronşică pseudotumorală*. În acest caz ganglionii limfatici măriţi cu modificări cazeoase compresionează lumenul bronhiilor, ceea ce duce la dezvoltarea focarelor de atelectazie în plămâni şi la pneumonie.

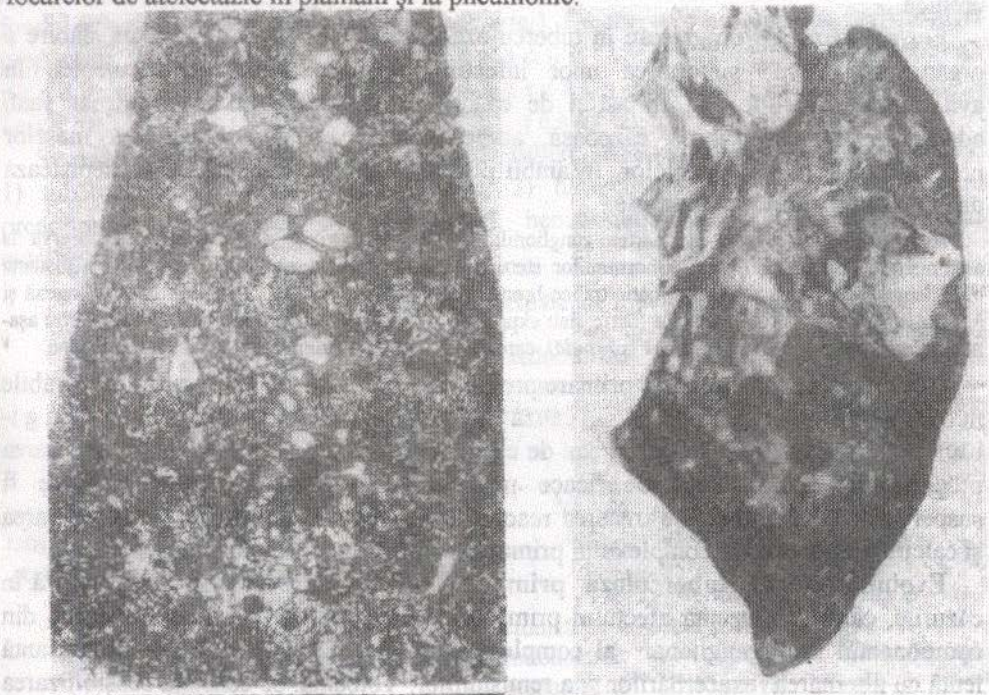


Fig. 268. Forma macronodulară de generalizare a tuberculozei primare în plămân.

Fig. 269. Dezintegrarea afectului primar şi debutul formării cavernei.

[1] Această denumire perimată e legată de desemnarea eronată de odinioară a ganglionilor limfatici ca "glande".

În tuberculoza primară intestinală generalizarea limfogenă (limfoganglionară) duce la mărirea tuturor grupelor de ganglioni limfatici mezenterici. Se dezvoltă *adenopatia mezenterică* tuberculoasă, care poate domina în tabloul clinic al bolii.

Extinderea afectului primar este cea mai gravă formă de progresare a tuberculozei primare. În acest caz se instalează necroza cazeoasă a zonei de inflamație perifocală, în jurul afectului primar se formează sectoare proaspete de inflamație exsudativă, care se supun necrozării și în cele din urmă se contopesc. Focarul primar din acinos se transformă în unul lobular, apoi în lobular-confluent, segmentar , lobar – astfel apare *pneumonia cazeoasă lobară.* Aceasta este cea mai gravă formă de tuberculoză primară, care se soldează rapid cu moartea bolnavului ("ftizie galopantă"). În alte cazuri focarul primar de pneumonie cazeoasă lobulară sau segmentară se lichefiază și pe locul lui se formează o *cavernă pulmonară primară* (fig.269, p.511). Procesul capătă o evoluție cronică, se dezvoltă *ftizia pulmonară primară,* care amintește tuberculoza fibro-cavitară secundară, dar se deosebește de aceasta prin prezența adenopatiei traheo-bronșice cazeoase.

Afectul primar intestinal se extinde pe contul măririi dimensiunilor ulcerației tuberculoase, de obicei în regiunea cecului. Apar peritonita localizată, aderențe, pachete de ganglioni limfatici ileo-cecali cu modificări cazeoase. Se formează un conglomerat dens al țesuturilor, care clinic uneori este considerat drept o tumoare *(tuberculoză primară intestinală pseudotumorală).* Procesul, de regulă, are o evoluție cronică.

Forma mixtă de progresare în tuberculoza primară se observă în caz de slăbire a organismului după suportarea unor infecții acute, de exemplu, a rujeolei, în avitaminoze, inaniție etc. În astfel de cazuri se depistează un afect primar vast, adenopatie traheo-bronșică cazeoasă, adesea complicată prin lichefierea maselor necrozate și formarea fistulelor. În ambii plămânii și în toate organele se depistează diseminări tuberculoase multiple.

Acutizarea tuberculozei din partea ganglionilor limfatici vindecați și petrificați se observă la administrarea de lungă durată a hormonilor steroizi și a imunodepresanților, care slăbesc rezistența organismului. Se dezvoltă o adenopatie traheo-bronșică tuberculoasă masivă cu generalizare limfogenă și hematogenă, cu fenomene generale foarte slab exprimate și o reacție celulară minimă. Aceasta este așa-numita *tuberculoză medicamentaosă (steroidă),* care este tratată ca o manifestare a infecției endogene.

Consecințele tuberculozei primare progresante sunt diverse. În cazuri nefavorabile moartea bolnavului survine din cauza generalizării procesului și a meningitei tuberculoase. În caz de evoluție favorabilă a bolii și la administrarea preparatelor medicamentaose eficace progresarea tuberculozei primare poate fi suspendată, înregistrându-se trecerea reacției exsudative în proliferativă, incapsularea și calcificarea focarelor complexului primar și cicatrizarea focarelor diseminate.

Evoluția cronică (tuberculoza primară cu evoluție cronică) se înregistrează în cazurile, când în prezența afectului primar vindecat procesul inflamator specific din componentul limfoganglionar al complexului primar capătă o evoluție progresantă lentă cu alternarea exacerbărilor și a remisiunilor. Totodată, se constată sensibilizarea organismului – sporește sensibilitatea lui față de acțiunile nespecifice de divers gen. Reactivitatea sporită a organismului din punct de vedere clinic se pune în evidență prin cutireacția la tuberculină și apariția în țesuturi și organe a *modificărilor paraspecifice* (A.I.Strukov, 1948), printre care: diverse reacții celulare mezenchimale

sub formă de proliferare difuză sau nodulară a limfocitelor şi macrofagilor, procese hiperplazice în ţesutul hematopoietic, modificări fibrinoide în ţesutul conjunctiv şi pereţii arteriolelor; în organe: disproteinoză, uneori chiar şi dezvoltarea amiloidozei.

Reacţiile paraspecifice din articulaţii, care evoluează după tipul hipersensibilităţii de tip imediat sau întârziat, atribuie tuberculozei primare cronice un tablou clinic foarte asemănător cu reumatismul şi sunt descrise sub denumirea r e u m a t i s m P o n c e t.

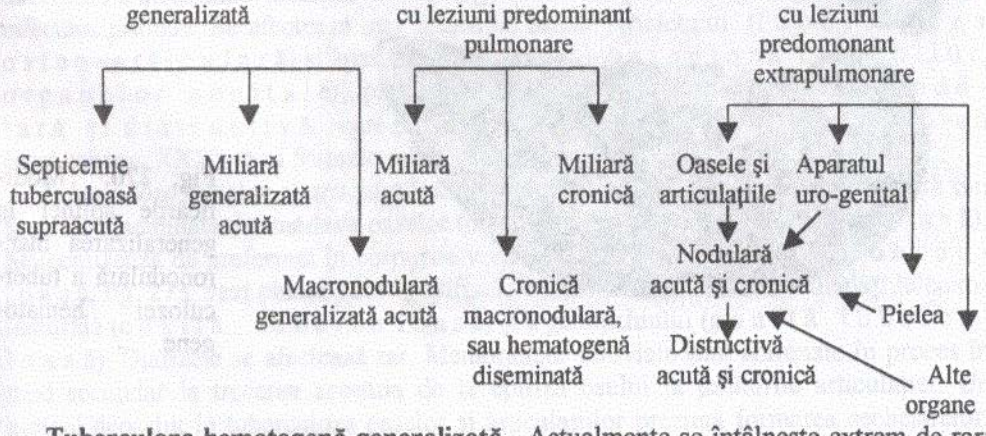
Despre tuberculoza primară cu evoluţie cronică se vorbeşte şi atunci, când se formează caverna primară şi se dezvoltă *ftizia pulmonară primară* (vezi schema XXIV).

Tuberculoza hematogenă

Tuberculoza hematogenă întruneşte o serie de manifestări ale afecţiunii, care iau naştere şi se dezvoltă în organismul omului la un interval de timp considerabil după infecţia primară suportată şi reprezintă o *tuberculoză postprimară*. În astfel de cazuri se au în vedere persoanele, care clinic s-au vindecat de tuberculoza primară , dar la care s-a păstrat o sensibilitate exagerată faţă de tuberculină şi s-a format o imunitate considerabilă faţă de micobacteria tuberculoasă. Tuberculoza hematogenă apare la bolnavii, la care infecţia primară a lăsat modificări sub formă de *focare diseminate* în diverse organe sau focare incomplet vindecate în ganglionii limfatici. Aceste focare pot rămâne timp îndelungat latente, acutizarea loc producându-se sub influenţa unor factori nefavorabili în prezenţa hiperreactivităţii (sensibilitate exagerată la tuberculină pe fondul imunităţii elaborate contra micobacteriei). De aceea în tuberculoza hematogenă predomină r e a c ţ i a t i s u l a r ă p r o d u c t i v ă (granulomul), e pronunţată p r e d i s p o z i ţ i a l a g e n e r a l i z a r e a h e m a t o g e n ă, care duce la l e z a r e a d i f e r i t e l o r o r g a n e ş i ţ e s u t u r i.

Se disting t r e i v a r i e t ă ţ i de tuberculoză hematogenă (schema XXV): 1) tuberculoza hematogenă generalizată; 2) tuberculoză hematogenă cu leziuni predominant pulmonare; 3) tuberculoză hematogenă cu leziuni predominant extrapulmonare.

S c h e m a XXV. **Variantele principale ale tuberculozei hematogene**



Tuberculoza hematogenă generalizată. Actualmente se întâlneşte extrem de rar; reprezintă una din cele mai grave forme ale bolii cu diseminarea uniformă a foliculilor

şi focarelor tuberculoase în multe organe. În unele cazuri în toate organele are loc formarea focarelor necrotice fără reacţie proliferativă sau cu o reacţie exsudativă slab pronunţată (aşa-numita formă necrotică a tuberculozei generalizate). Aceasta-i septicemia tuberculoasă supraacută. În alte cazuri în toate organele apar foliculi productivi miliari Această formă este desemnată ca tuberculoză miliară generalizată acută. Ea adesea se termină cu meningită. În sfârşit, în unele cazuri se observă tuberculoza macronodulară generalizată acută, care se întâlneşte de obicei la bolnavii slăbiţi şi se caracterizează prin formarea unor focare tuberculoase mari (până la 1 cm în diametru) în diferite organe (fig.270).

În fiecare caz de tuberculoză hematogenă generalizată e necesar de găsit focarul, care a constituit sursa diseminării; de obicei acesta poate fi un focar incomplet vindecat din perioada infectării primare, localizat într-un ganglion limfatic, în organele genitale, sistemul osos etc.

Tuberculoza hematogenă cu leziuni predominant pulmonare. Se caracterizează prin predominarea diseminării în plămâni, pe când în alte organe foliculii tuberculoşi lipsesc sau sunt solitari. Când în plămâni sunt prezenţi numeroşi foliculi tuberculoşi miliari se constată tuberculoza pulmonară miliară (fig.271, p.515), care poate avea o evoluţie acută sau cronică.

În tuberculoza miliară acută, care se întâlneşte rar, plămânii sunt destinşi, puhavi; în ei se palpează foliculi mici, sub forma unor fire de nisip concentrate mai

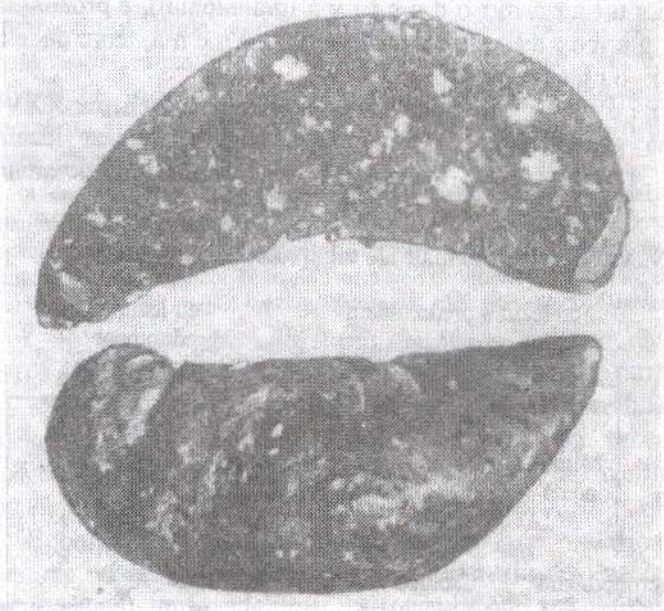
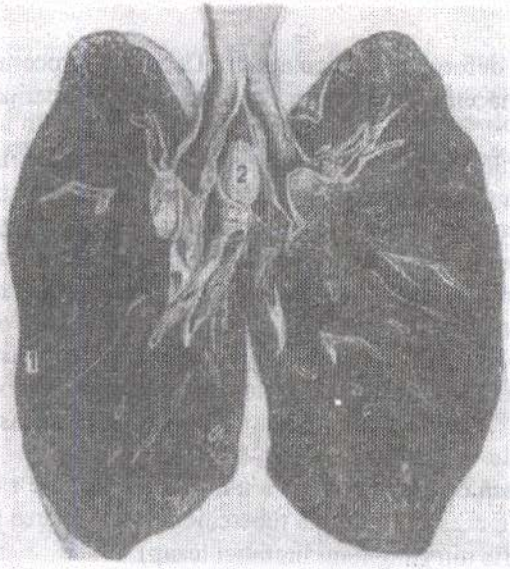


Fig. 270. Modificările splinei în generalizarea macronodulară a tuberculozei hematogene.



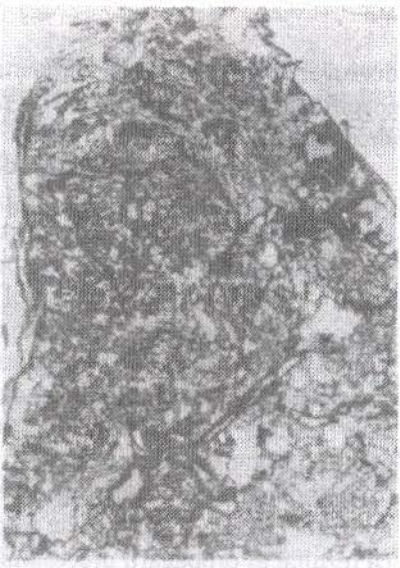


Fig. 271. Tuberculoză pulmonară miliară.

1,2 – elemente ale complexului primar vindecat.

Fig. 272. Tuberculoză pulmonară cronică macronodulară (diseminată hematogenă).

ales în segmentele superioare. Adesea această formă de tuberculoză sfârşeşte cu meningită. În tuberculoza miliară cronică e posibilă cicatrizarea foliculilor şi dezvoltarea unui emfizem pulmonar stabil, ceea ce duce la suprasolicitarea inimii şi hipertrofia ventriculului drept – cord pulmonar. La persoanele adulte poate fi întâlnită tuberculoza pulmonară cronică macronodulară sau tuberculoza diseminată hematogenă caracterizată prin localizarea preponderentă a focarelor în zona cortico-pleurală a ambilor plămâni, reacţie tisulară productivă (fig. 272), dezvoltarea pneumosclerozei reticulare, emfizem, cord pulmonar şi prezenţa focarului tuberculos extrapulmonar.

Tuberculoza hematogenă cu leziuni predominant extrapulmonare ia naştere din focarele diseminate instalate într-un organ sau altul pe cale hematogenă în perioada infectării primare. Se afectează mai cu seamă oasele scheletului (tuberculoza osteo-articulară) şi aparatul uro-genital (tuberculoza rinichilor, organelor genitale), pielea şi alte organe. Se disting formele nodulară şi distructivă, care pot avea o evoluţie acută sau cronică (vezi schema XXV); deci formele tuberculozei devin faze ale dezvoltării ei.

Tuberculoza oaselor şi articulaţiilor se întâlneşte mai des la copii. Se dezvoltă din focarele diseminate din măduva oaselor (osteomielită tuberculoasă). Se localizează de preferinţă în corpurile vertebrelor (spondilita tuberculoasă, fig. 273, vezi planşe color), epifizele oaselor, care formează articulaţiile coxo-femurală (coxita tuberculoasă) şi a genunchiului (gonită tuberculoasă). Diafizele se afectează rar. Membranele sinoviale sunt antrenate în proces în mod secundar la trecerea acestuia de la epifiza osului la ţesuturile articulaţiei. Un pericol deosebit în tuberculoza oaselor şi articulaţiilor prezintă formarea sechestrelor,

distrugerea lui, formarea ghibozității și deformarea articulațiilor. De pe os procesul specific se propagă pe țesuturile moi adiacente articulațiilor, ceea ce duce la apariția abceselor osifluente și a fistulelor.

Tuberculoza rinichilor este de regulă unilaterală și se manifestă mai ales la persoanele tinere în perioada de maturare sexuală, precum și la persoanele de vârstă înaintată. Focare precoce apar în stratul cortical, iar în caz de progresare a procesului și în papilele piramidelor; aici începe procesul distructiv cu formarea unor cavități (vezi fig.274 pe planșe color). Țesutul interstițial renal mai este infiltrat și cu limfocite, histiocite cu un amestec de celule epitelioide (nefrită interstițială cronică – vezi fig. 274 de pe planșe color). Obturarea lumenului ureterului cu mase cazeoase duce la dezvoltarea pionefrozei. Treptat procesul inflamator specific trece pe căile urinare, vezica urinară, prostată, epididim. La femei se afectează mucoasa uterului, trompele uterine, arareori ovarele.

În tuberculoza hematogenă se afectează de asemenea glandele endocrine, SNC, ficatul, membranele seroase (în acestea din urmă tuberculoza poate apărea și ca rezultat al propagării procesului specific din ganglionii limfatici lezați).

Tuberculoza secundară

Tuberculoza secundară, de reinfecție, se dezvoltă în organismul omului matur, ce a suportat infecția primară, care i-a asigurat o imunitate relativă, dar nu l-a ocrotit și de o eventuală nouă îmbolnăvire – *tuberculoza postprimară*. Pentru ea sunt caracteristice: 1) localizarea selectivă a procesului în plămâni; 2) propagarea prin contact și intracanaliculară (arborele bronșic , tractul gastrointestinal); 3) schimbarea formelor clinico-morfologice, care sunt faze ale procesului tuberculos în plămâni.

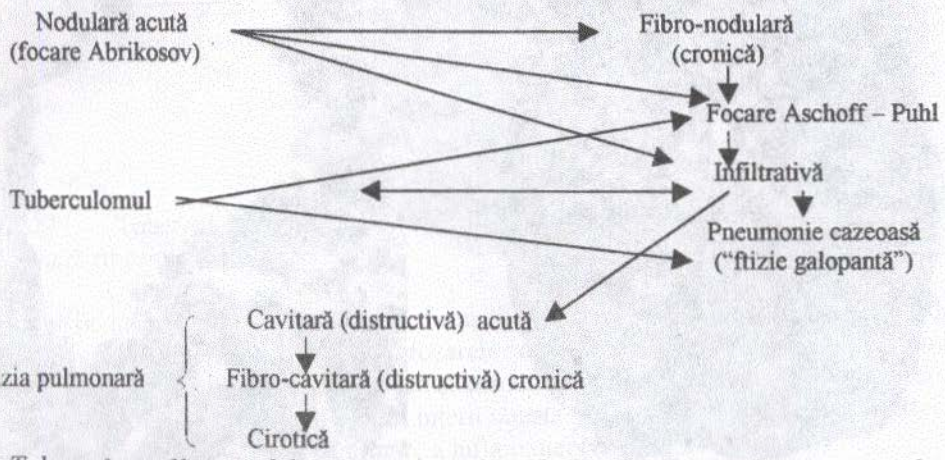
Există două teorii de proveniență a tuberculozei secundare: exogenă, cauzată de o nouă contaminare, și endogenă. Întrucât datele necropsiilor permit de a urmări desfășurarea evenimentelor, începând cu focarele de infecție primară și până la formarea focarelor de reinfecție, majoritatea cercetărilor au aderat la teoria genezei lor endogene.

Anatomia patologică. Se disting opt forme de tuberculoză secundară, fiecare reprezentând o progresare continuă a formei precedente (schema XXVI). În legătură cu aceasta formele de tuberculoză secundară sunt în același timp faze ale dezvoltării ei (forme-faze). Printre formele-faze ale tuberculozei secundare se disting: 1) tuberculoza nodulară acută; 2) fibro-nodulară; 3) infiltrativă; 4) tuberculomul; 5) pneumonia cazeoasă; 6) cavitară acută; 7) fibro-cavitară; 7) cirotică.

Tuberculoza nodulară acută sau acută de focar se întâlnește la persoanele ce au depășit vârsta de 20–25 de ani. Morfologic ea se caracterizează prin prezența în segmentele I și II ale plămânului drept (mai rar ale celui stâng) a unuia sau a două focare, numite *focare de reinfecție Abrikosov.* În anul 1904 A.I.Abrikosov pentru prima dată a arătat, că aceste manifestări inițiale ale tuberculozei secundare constau dintr-o *endobronșită, mezobronșită* și *panbronșită specifică* ale bronhiei intralobulare. Propagarea procesului specific prin bronhiole pe parenchimul pulmonar generează dezvoltarea bronhopneumoniei cazeoase sau lobulare, în jurul căreia deosebit de repede se instalează un burelet din celule epitelioide cu amestec de celule limfoide și gigante Langhans. În ganglionii limfatici ai hilului

pulmonar se dezvoltă un proces reactiv nespecific. În caz de tratament oportun, iar în majoritatea cazurilor în mod spontan, procesul se stinge, reacţia tisulară exsudativă se înlocuieşte prin cea productivă, focarele de necroză cazeoasă se incapsulează şi se calcifică, apar focare de reinfecţie Aschoff-Puhl şi procesul se poate încheia aici.

S c h e m a XXVI. **Formele – faze ale tuberculozei pulmonare secundare**



Tuberculoza fibro nodulară sau tuberculoza fibroasă de focar reprezintă acea fază de evoluţie a tuberculozei nodulare acute, când procesul se declanşează din nou după perioada de stingere a bolii (vindecarea focarelor Abrikosov). La vindecarea focarelor Abrikosov apar focare incapsulate şi parţial petrificate destul de mari, descrise de către savanţii germani Aschoff şi Puhl (de unde şi denumirea lor de focare A s c h o f f - P u h l). Lor li se dă importanţă la acutizarea procesului, caracterizată prin apariţia focarelor acinoase şi lobulare de *pneumonie cazeoasă*, care la rândul lor din nou se incapsulează, parţial se osifică şi se transformă în focare Aschoff-Puhl. Însă tendinţa spre acutizare a procesului persistă. El rămâne unilateral, nu iese din limitele segmentelor I şi II. Trebuie de menţionat că în segmentele I şi II printre focarele tuberculoase incapsulate şi calcificate se află nu numai focarele Aschoff-Puhl (focarele Abrikosov vindecate), dar şi cele care reprezintă o consecinţă a focarelor diseminate hematogene din perioada infectării primare. Ele au fost descrise de Simon şi poartă numele lui. F o c a r e l e S i m o n sunt mai mici ca cele Aschoff-Puhl şi sunt localizate simetric în apexul plămânilor.

Tuberculoza infiltrativă se dezvoltă la progresarea formei nodulare acute sau la acutizarea tuberculozei fibro-nodulare, totodată modificările exsudative din jurul focarelor de cazeoză ies din limita lobulului sau chiar a segmentului. I n f l a m a ţ i a p e r i f o c a l ă predomină asupra modificărilor cazeoase, care pot fi neimportante. Un astfel de focar se numeşte focar-infiltrat A s s m a n n - R a d e c h e r (după numele savanţilor, care au descris pentru prima dată tabloul radiologic). Inflamaţia periferică nespecifică se poate resorbi şi atunci în perioada vindecării rămân doar unul sau două focare cazeoase mici neresorbite, care ulterior se incapsulează, afecţiunea căpătând din nou caracterul tuberculozei fibro-nodulare. În acele cazuri când inflamaţia perifocală cuprinde întreg lobulul, vorbim despre *lobită* ca o formă deosebită a tuberculozei infiltrative.

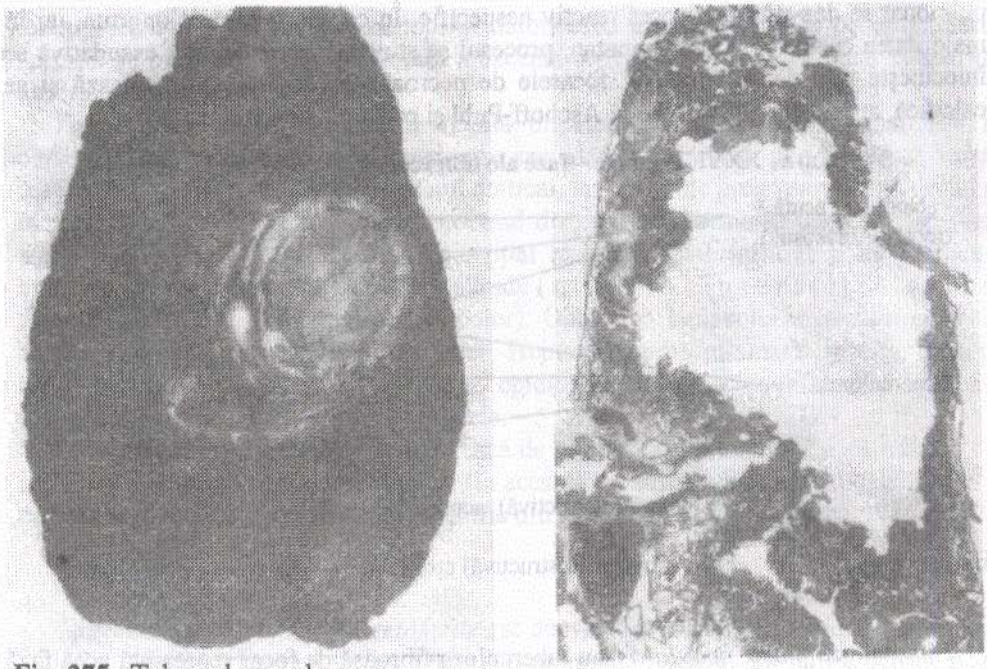


Fig. 275. Tuberculom pulmonar.
Fig. 276. Tuberculoza pulmonară cavitară acută.

Tuberculomul este o formă a tuberculozei secundare, care apare ca o fază originală de evoluție a tuberculozei infiltrative, când inflamația perifocală se resoarbe, rămânând un focar de necroză cazeoasă, circumscris de o capsulă (fig. 275). Tuberculomul atinge 2 – 5 cm în diametru și e situat în segmentele I sau II, mai frecvent din dreapta. Adesea la examen radiologic, ca urmare a faptului că tuberculomul este bine conturat, el în mod greșit poate fi considerat drept cancer pulmonar periferic.

Pneumonia cazeoasă se observă, de regulă, la progresarea tuberculozei infiltrative, în rezultatul căreia modificările cazeoase încep să predomine asupra celor perifocale. Se formează focare acinoase, lobulare, segmentare de pneumonie cazeoasă, care unindu-se pot ocupa porțiuni mai mari de țesut pulmonar și chiar un lob întreg. Caracter lobar are pneumonia cazeoasă, dezvoltată pe fondul lobitei. Pneumonia cazeoasă se observă, de obicei, la bolnavii slăbiți și în majoritatea cazurilor pe fondul unor modificări mai vechi (a tuberculozei fibronodulare, infiltrativo-pneumonice sau a tuberculomului). Ea apare adesea în perioada terminală a oricărei forme de tuberculoză, fapt la care contribuie slăbirea forțelor de protecție ale organismului. Plămânii în pneumonia cazeoasă sunt măriți, denși, pe secțiune de culoare galbenă, cu depozite fibrinoase pe pleură. Actualmente pneumonia cazeoasă se întâlnește rar.

Tuberculoza cavitară acută este o formă a tuberculozei secundare, pentru care e caracteristică formarea rapidă a cavității de descompunere, iar apoi a cavernei pe locul focarului de infiltrație sau a tuberculomului (fig.276). Cavitatea de descompunere apare ca urmare a lizei purulente și a lichefierii maselor cazeoase, care se elimină cu sputa. Astfel apare pericolul diseminării bronhogene a plămânilor și eliminării mico-

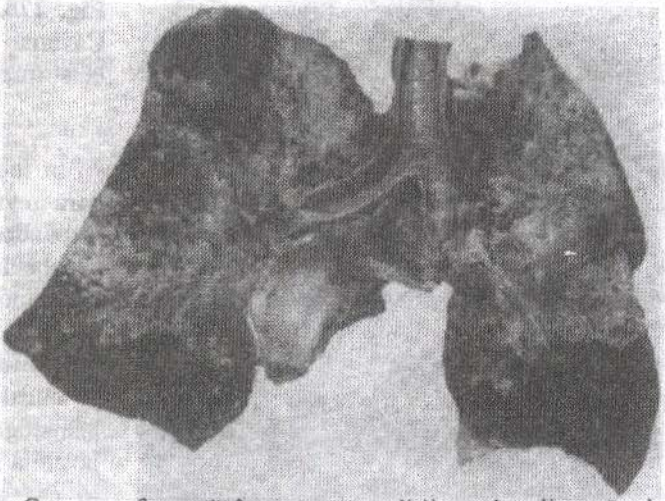


Fig. 277. Tuberculoză pulmonară fibro-cavitară.

bacteriei în mediul ambiant. Caverna, formată în aceste condiții, se localizează, de obicei, în segmentele I sau II (pe locul focarelor din care ea s-a dezvoltat), are o formă ovală sau rotundă, diametrul de 2 – 5 cm şi comunică cu lumenul bronhiei segmentare. Peretele cavernei este eterogen: stratul intern constă din mase cazeoase, iar cel extern din țesut pulmonar condensat ca urmare a inflamației (vezi fig.276).

Tuberculoza fibro-cavitară (fig. 277) sau ftizia pulmonară cronică se dezvoltă din tuberculoza cavitară acută în acele cazuri, când procesul capătă o evoluție cronică. Peretele cavernei este dens şi are trei straturi: intern – piogen (necrotic), bogat în leucocite dezintegrate; mediu – strat de țesut de granulație tuberculos; extern – conjunctiv, printre straturile intermediare ale căruia se văd porțiuni de atelectazie a plămânului. Suprafața internă este neregulată, cu cordoane ce traversează cavitatea cavernei; fiecare cordon reprezintă o bronhie obliterată sau un vas trombozat. Modificările sunt mai pronunțate într-un plămân, mai frecvent în cel drept. În segmentele I şi II modificările sunt mai vechi, pleura e îngroşată. Caverna ocupă unul sau ambele segmente, iar în jurul ei se determină focare diverse (în funcție de tipul reacției tisulare), bronşectazii. Procesul treptat se răspândeşte în d i r e c ț i e a p i c o – c a u d a l ă, coborând din segmentele superioare în cele inferioare atât pe cale de contact, cât şi prin bronhii, ocupând noi porțiuni de plămân. De aceea în tuberculoza fibro-cavitară cele mai vechi modificări se observă în sectoarele superioare alc plămânilor, iar cele mai recente – în sectoarele inferioare. Cu timpul procesul trece prin bronhii la plămânul contralateral. Aici cele mai recente focare metastatice bronhogene apar în segmentul III, unde iau naştere focare tuberculoase acinoase şi lobulare. În cazul dezintegrării lor e posibilă formarea cavernelor şi progresarea de mai departe a procesului pe cale bronhogenă.

Tuberculoza cirotică este privită ca o varietate a tuberculozei fibro-cavitare, când în jurul cavernelor din plămânii afectați se dezvoltă țesut conjunctiv, pe locul cavernei vindecate se formează o cicatrice liniară, apar simfize pleurale, plămânii se deformează, devin denşi şi cu mobilitate redusă, apar bronşectazii multiple.

Fig. 278. Patomorfoza tuberculozei. Cavernă purificată, transformată în chist (preparatul lui I.P. Solovieva).

În tuberculoza pulmonară secundară în virtutea faptului că infecţia se răspândeşte, de regulă, pe cale intracanaliculară (arborele bronşic, tractul gastrointestinal) sau de contact, se poate dezvolta afectarea specifică a bronhiilor, traheei, laringelui, cavităţii bucale, intestinului. Diseminarea hematogenă se observă rar şi e posibilă în perioada terminală a bolii în caz de diminuare a forţelor de protecţie ale organismului. În aceste cazuri se constată meningita tuberculoasă, leziuni organice extrapulmonare şi alte leziuni.

Complicaţiile tuberculozei sunt diverse şi au fost amintite la descrierea formelor ei. În tuberculoza primară se poate dezvolta meningita tuberculoasă, pleurita, pericardita, peritonita. În tuberculoza osoasă se observă sechestre, deformaţii, afectarea ţesuturilor moi, abcese şi fistule. În tuberculoza secundară cele mai multe din complicaţii ţin de cavernă: hemoragii, scurgerea conţinutului cavernei în cavitatea pleurală, ceea ce duce la pneumotorax şi pleurită purulentă (empiem pleural). În legătură cu evoluţia de lungă durată a bolii orice formă de tuberculoză se poate complica prin amiloidoză (deosebit de frecventă în tuberculoza fibro-cavitară).

Cauzele morţii bolnavilor de tuberculoză pulmonară sunt insuficienţa, cardiopulmonară, hemoragiile, amiloidoza şi complicaţiile perioadei postoperatorii la bolnavii cu proces cavernos grav.

Patomorfoza tuberculozei

În ultimii ani tabloul clinic şi morfologic al tuberculozei în ţările dezvoltate economic s-a schimbat considerabil graţie progresului social, realizărilor terapiei medicamentoase şi antibacteriene şi sunt privite ca o patomorfoză naturală şi de inducţie. Se observă o reducere considerabilă şi practic o dispariţie a formelor progresive ale bolii – a tuberculozei primare, tuberculozei hematogene, pneumoniei cazeoase. Pentru toate formele clinico-anatomice actuale de tuberculoză sunt caracteristice diminuarea modificărilor exsudative specifice (fig.278) şi a generalizării procesului, accentuarea componentului nespecific al inflamaţiei tuberculoase şi al reacţiei fibroplastice.

SIFILISUL

Sifilisul (*syphilis*, după numele ciobanului Syphulis, eroul poemului medicului Dj.Fracastropo; probabil din gr. – sys – porc + philos – *prieten*), sau *luesul* este o boală venerică infecţioasă cronică, care se caracterizează prin afectarea pielii, mucoaselor, organelor interne, oaselor, sistemului nervos cu o alternare succesivă a stadiilor (perioadelor) bolii.

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen al bolii este treponema palidă *(Treponema pallidum)*, descoperită în a. 1905 de Schaudin şi Hoffman. Treponema este un anaerob, ce ocupă o poziţie intermediară între bacterii şi protozoare; există şi forma – L, care condiţionează serorezistenţa la o serie de bolnavi. Agentul patogen pătrunde în organism prin leziunile epidermului sau ale epiteliului mucoasei. Contaminarea se înfăptuieşte pe c a l e s e x u a l ă, rareori e x t r a g e n i t a l ă (sifilisul familial sau profesional). În acest caz sifilisul este numit *dobândit.* Se întâlneşte şi *sifilisul congenital,* care apare la c o n t a m i n a r e a i n t r a u t e r i n ă a f ă t u l u i. Dezvoltarea manifestărilor morfologice şi clinice ale sifilisului dobândit este precedată de perioada de incubaţie, care durează în mijlociu 3 săptămâni. Treponema foarte repede pătrunde în vasele limfatice, în ganglionii limfatici regionali (inghinali în cazul contaminării pe cale sexuală), apoi cu torentul circulator se răspândeşte prin tot organismul. Toate modificările tisulare în sifilis sunt determinate de reactivitatea modificată a organismului. Se conturează t r e i p e r i o a d e ale sifilisului – primară, secundară şi terţiară (gomoasă). *Perioada primară* ia naştere pe fondul sensibilizării progresante, cea *secundară* corespunde manifestărilor hiperergiei (reacţiei de hipersensibilitate de tip imediat) şi evoluează cu fenomene de generalizare a infecţiei, *perioada terţiară* se dezvoltă pe fondul instalării imunităţii şi a manifestărilor hipersensibilităţii de tip întârziat; leziunile din cadrul ei au caracter local.

Anatomia patologică. Modificările din sifilis se disting printr-o mare diversitate şi depind de perioada bolii.

P e r i o a d a p r i m a r ă a sifilisului se caracterizează prin formarea la nivelul porţii de intrare a infecţiei a unei induraţii, pe locul căreia apare o ulceraţie rotundă indoloră cu fundul lucios neted şi marginile regulate de consistenţă cartilaginoasă. Se formează *afectul primar sifilitic – şancrul sau ulcerul dur (ulcus durum).* În caz de contaminare sexuală afectul primar se localizează pe organele genitale (glandul penisului, labiile mici şi mari), în cea extragenitală – pe mucoasa cavităţii bucale, degetele mâinilor (la obstetricieni, morfopatologi). În scurt timp în proces sunt antrenate vasele limfatice eferente şi ganglionii limfatici regionali, care se măresc, devin denşi şi împreună cu afectul primar constituie *complexul sifilitic primar.* Infiltratul inflamator din marginile ulceraţiei şi din regiunea fundului ei este constituit din celule limfoide şi plasmatice cu un amestec nu prea mare de leucocite neutrofile şi celule epitelioide. Printre celule se află un mare număr de treponeme. Infiltratul se localizează mai cu seamă în jurul vaselor mici, în care se observă proliferarea endoteliului, chiar până la obliterarea completă a lumenului. Printre celule apar fascicule de ţesut conjunctiv matur, astfel pe locul afectului primar peste 2-3 luni se formează o cicatrice mică, lipsită de pigment. În ganglionii limfatici regionali

se constată hiperplazia foliculilor, descuamarea şi proliferarea endoteliului sinusurilor şi a vaselor; are loc scleroza ganglionului limfatic.

Perioada secundară a sifilisului (perioada hiperergiei şi a generalizării) începe aproximativ peste 6 – 10 săptămâni după contaminare şi se caracterizează prin apariţia sifilidelor – focare multiple de inflamaţie pe piele şi mucoase. În dependenţă de intensitatea inflamaţiei şi predominarea proceselor exsudative sau necrobiotice se disting câteva varietăţi de sifilide: rozeole, papule şi pustule. Comune pentru toate sifilidele sunt edemul de focar al pielii şi mucoaselor, disjuncţia învelişului epitelial, hiperemia vaselor, infiltraţie inflamatorie în jurul lor, necroza pereţilor. Sifilidele sunt bogate în treponeme, care în caz de exulcerare a papulelor şi a pustulelor pot nimeri în mediul ambiant, de aceea perioada secundară este foarte contagioasă. În ganglionii limfatici măriţi se observă edem, hiperplazie, focare de necroză, aglomerări de treponeme. După vindecarea sifilidelor (peste 3–6 săptămâni de la debutul erupţiilor) rămân cicatrice mici apigmentare, care uneori dispar.

Perioada terţiară începe peste 3–6 ani după contaminare şi se manifestă sub formă de inflamaţie interstiţială difuză cronică şi prin formarea gomelor.

Inflamaţia interstiţială difuză cronică se observă în ficat, plămâni, peretele aortei, ţesutul testiculelor. Pe parcursul vaselor se întâlnesc infiltrate celulare, ce constau mai cu seamă din celule limfoide şi plasmatice, endarterită şi limfangită productivă. Ulterior în organele lezate se dezvoltă ciroza sifilitică, deosebit de manifestă în ficat, care devine lobulat, cu suprafaţa tuberoasă.

Goma este un focar de inflamaţie sifilitică productiv-necrotică (vezi *Inflamaţia*), granulom sifilitic (vezi fig.73). Gomele pot fi solitare şi multiple. De cele mai multe ori ele se întâlnesc în ficat, piele, ţesuturile moi. Cu timpul masele necrotice din gomă se cicatrizează, uneori se calcifică.

Sifilisul visceral

În *sifilisul visceral* se afectează organele interne, mai frecvent în perioada terţiară a bolii. Se pot afecta multe organe (inima şi vasele, organele aparatului digestiv, aparatului respirator, glandele mamare, sistemul nervos etc.). Cea mai mare importanţă în clinica sifilisului visceral o are afectarea sistemului cardio-vascular; precum şi a sistemului nervos central (neurosifilisul).

Afectarea inimii în sifilisul visceral se poate manifesta sub formă de gome şi *miocardită interstiţială cronică* şi se încheie sub formă de cardioscleroză masivă. Se afectează arterele de diferit calibru, apare *arterita productivă*, care sfârşeşte cu arterioscleroză. Mai frecvent este antrenată în proces aorta. Se dezvoltă *mezaortita sifilitică* (adesea peste 15-20 de ani după contaminare), de obicei la bărbaţi în vârstă de 40 – 60 de ani. Procesul se localizează în partea ascendentă şi în arcul aortei, mai frecvent nemijlocit deasupra valvulei. Pe intima aortei apar nişte tuberozităţi albicioase cu depresiuni cicatriceale care îi dau aortei un aspect de piele şagrinoidă (fig.279, p.523). Dacă se asociază ateroscleroza, atunci tabloul modificărilor specifice se estompează. În cazuri tipice modificările se întrerup brusc în arc sau în partea descendentă a aortei. Aorta abdominală se afectează extrem de rar.

În mezaortita sifilitică în peretele aortei se pune în evidenţă un proces inflamator, care se răspândeşte din partea *vasa vasorum* şi a adventiţiei spre tunica medie. Aici au loc aglomerări de celule limfoide, plasmatice, celule gigante de tip Langhans, a fibroblaştilor, uneori – mici focare de necroză (vezi fig. 279). Infiltratul inflamator distruge fibrele elastice ale tunicii medii, în ea apar câmpuri de ţesut conjunctiv cu

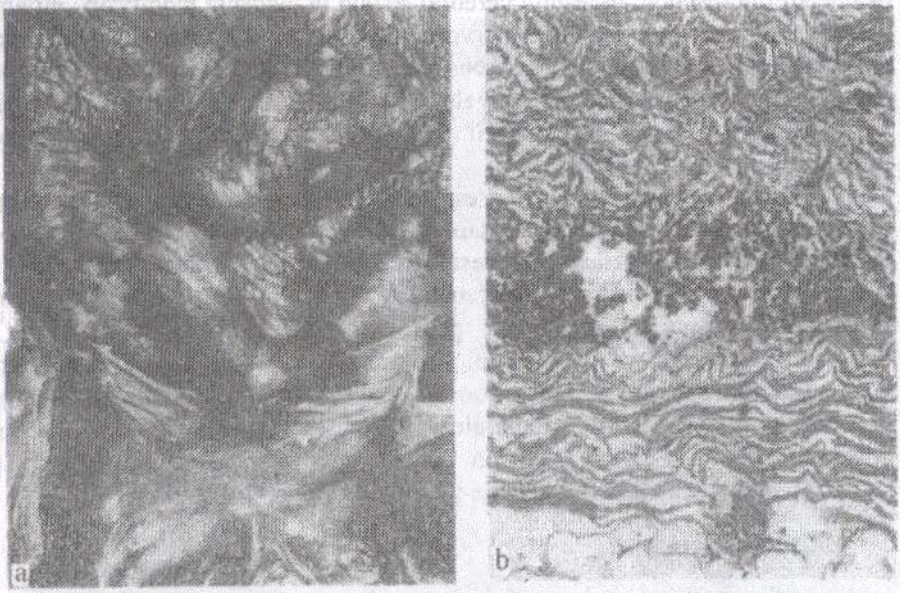


Fig. 279. Mezaortită sifilitică.
a – aspectul exterior al aortei; b – imagine microscopică.

fragmente de fibre elastice. Rezistenţa peretelui aortei scade, lumenul ei se lărgeşte – se dezvoltă *anevrismul sifilitic al aortei*. Anevrismul părţii ascendente şi arcului aortei progresând în direcţie ventrală, poate provoca uzura sternului şi a sectoarelor adiacente ale coastelor, se poate bomba sub piele, perforând-o.

Inflamaţia poate trece de pe peretele aortei pe valvula acesteia, care devine albicioasă, se deformează ca urmare a cicatrizării grosolane, caracteristice pentru sifilis, ceea ce duce la o leziune aortică sifilitică. Aceasta adesea se combină cu anevrismul părţii ascendente a aortei. Sunt posibile şi alte complicaţii ale mezaortitei sifilitice. Adesea infiltratul gomos trece la arterele coronare ale inimii. În jurul orificiilor lor ia naştere inflamaţia specifică, are loc cicatrizarea, ceea ce duce la stenoza orificiilor arterelor coronare şi la insuficienţă coronariană.

Neurosifilisul reprezintă un proces sifilitic în sistemul nervos. El se poate observa în orice perioadă a bolii, dar mai frecvent în cea terţiară. Se disting formele gomoasă şi simplă a sifilisului sistemului nervos, leziuni vasculare, paralizia progresivă şi tabesul dorsal. *Gomele* în encefal au structură obişnuită, dimensiunile variind de la un bob de mei până la un ou de porumbel. Uneori se constată proliferări gomoase difuze cu lezarea ţesutului cerebral şi a meningelor. În forma simplă a leziunii sifilitice se constată infiltraţii inflamatorii limfocitare atât în ţesutul cerebral, cât şi în meninge. Leziunile vasculare în neurosifilis se pot manifesta prin *endarterită sifilitică*

obliterantă şi endoflebită. Dereglările circulatorii generează focare de ramolisment în ţesutul cerebral şi măduva spinării.

Paralizia progresivă reprezintă o manifestare tardivă a sifilisului şi se caracterizează prin micşorarea masei encefalului, efilarea circumvoluţiilor, atrofia ganglionilor subcorticali şi a cerebelului. Ependimul ventriculelor capătă un aspect granular. La examenul microscopic în ţesutul cerebral se pun în evidenţă modificări inflamatorii şi distrofice, necroza celulelor nervoase, sectoare de demielinizare, dereglarea arhitectonicii ţesutului cerebral. Se observă proliferarea gliei, celulele microgliei având formă de bastonaşe. În leptomeningele encefalului şi a măduvei spinării de asemenea se constată modificări inflamatorii. În măduva spinării se afectează cordoanele posterioare, rareori cele laterale.

Tabesul dorsal (tabes dorsalis) este o manifestare tardivă a sifilisului, în care se afectează măduva spinării. Pe secţiunile transversale cordoanele ei posterioare apar efilate şi au o culoare cenuşie. Procesul distrofic începe de obicei în regiunea lombară superioară a măduvei spinării, antrenând mai întâi fasciculii cuneiformi Burdach şi propagându-se apoi pe cordoanele posterioare; rădăcinile posterioare ale măduvei spinării se efilează. În cordoanele posterioare tecile mielinice se descompun, se eliberează lipide neutre, care se absorb de către elementele gliale, macrofagi şi sunt transportate în spaţiile adventiţiale ale vaselor. În leptomeningele măduvei spinării se constată modificări inflamatorii. În zonele de inflamaţie şi în substanţa măduvei spinării se pun în evidenţă treponeme palide.

Sifilisul congenital

Sifilisul congenital se dezvoltă la contaminarea intrauterină a fătului prin placentă de la mama bolnavă de sifilis. Această varietate de sifilis se subdivizează în trei forme: 1) sifilisul feţilor prematuri născuţi morţi; 2) sifilisul congenital precoce al nounăscuţilor şi sugarilor; 3) sifilisul congenital tardiv al copiilor de vârstă preşcolară şi şcolară, precum şi al adulţilor. În sifilisul congenital se constată diverse modificări tisulare. Unele din ele sunt provocate de însăşi treponemă, altele sunt o consecinţă a întârzierii sau a tulburării dezvoltării (displaziei) organelor sub influenţa agentului patogen al sifilisului.

În *sifilisul feţilor prematur născuţi morţi* fătul moare, de obicei, intrauterin între a VI şi a VII lună obstetricală, ceea ce duce la naşteri premature cu făt macerat. Cauza morţii este acţiunea toxică a treponemei.

Sifilisul congenital precoce se manifestă de cele mai multe ori pe parcursul primelor două luni de viaţă. În cadrul lui se afectează rinichii, plămânii, ficatul, oasele, SNC. Pe p i e l e apar sifilide cu caracter papulos şi pustulos. În plămâni se dezvoltă *pneumonia sifilitică interstiţială.* care duce la condensarea ţesutului pulmonar cu dezvoltarea modificărilor sclerozate în el. Pe secţiune plămânii capătă un aspect albicios, ceea ce a servit drept pretext pentru a numi acest proces *"pneumonie albă"* (R.Virchow). Leziunea f i c a t u l u i are caracter de *hepatită interstiţială* (fig.280, p.525) cu necroza hepatocitelor, infiltraţie sferocelulară interstiţială, formarea *gomelor miliare* şi scleroză. Pe secţiune el capătă o culoare cafenie ("ficat silex"). În o a s e se dereglează procesul de calcificare preliminară a cartilajului epifizar şi de neoformare a ţesutului osos, suprapunându-se modificările inflamatorii din sectoarele osului

adiacente epifizei şi endoperivasculita sifilitică. Acest proces se dezvoltă în regiunea limitrofă dintre diafiza şi epifiza inferioară a femurului, în coaste şi stern şi se numeşte *osteocondrită sifilitică.* Limita dintre os şi cartilaj are aspect de linie dinţată. În SNC apar modificări inflamatorii vasculare, leziuni ale substanţei cerebrale şi a meningelor – *encefalita şi meningita sifilitică.* În sifilisul congenital precoce la modificările deja descrise ale organelor se poate asocia erupţia unor focare mici, constituite din ţesuturi

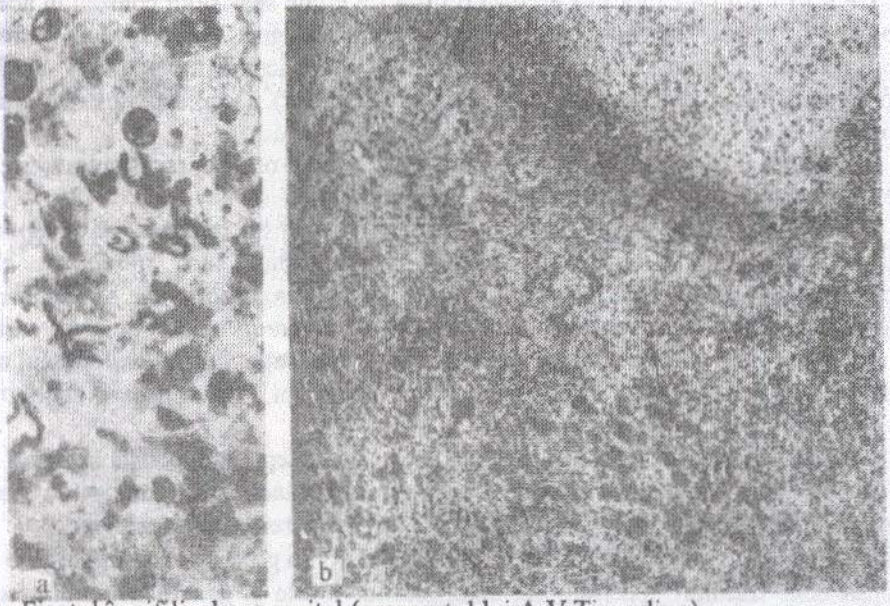


Fig. 280. Ficatul în sifilisul congenital (preparatul lui A.V.Ţinzerling).
a – acumulări de treponeme (impregnarea argentică după Levaditi); b – hepatită interstiţială, scleroză (portală) a ficatului.

necrozate şi leucocite supuse necrozei; aceste focare mici, ce conţin multe treponeme, se numesc *gome miliare.*

Sifilisul congenital tardiv se caracterizează prin deformarea d i n ţ i l o r, la baza căreia se află hipoplazia smalţului şi formarea unei excavaţii semilunare pe ambii incisivi superiori centrali sau pe unul din ei cu o incurbare ulterioară. Dinţii capătă forma de butoi – la nivelul coletului dintele e mai lat decât la marginea liberă; dimensiunile dinţilor sunt micşorate – dinţii Hutchinson. Se dezvoltă keratita parenchimatoasă, surditatea, care împreună cu dinţii modificaţi alcătuiesc aşa-numita triadă Hutchinson, caracteristică pentru sifilisul congenital tardiv. Modificările din organe sunt asemănătoare cu manifestările sifilisului dobândit din perioada terţiară. Deosebirile se referă la timus, în care se pot întâlni cavităţi, umplute cu lichid seros cu un amestec de leucocite neutrofile şi limfocite. Cavităţile sunt circumscrise de un burelet din celule epitelioide şi se numesc *abcese Dubois.*

P l a c e n t a în sifilisul parturientei e modificată: masa e mărită (până la 2250 g în loc de 600 g), culoarea gălbuie-cenuşie, consistenţa cutanată. În ea se constată edem, infiltraţie celulară, hiperplazie accentuală a vilozităţilor, uneori în ele se formează abcese; în pereţii vaselor – modificări inflamatorii.

SEPSISUL

Sepsisul (din grec. *sepsis* – putrefacţie) este o boală infecţioasă generală, cauzată de existenţa în organism a unui focar de infecţie şi care are un şir de particularităţi etiologice, epidemiologice, clinice, imunologice şi anatomopatologice, ce o deosebesc de alte boli infecţioase.

Particularităţile etiologice ale sepsisului constau în aceea că el poate fi cauzat de cei mai diverşi agenţi patogeni – stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi, bacilul piocianic, micobacteria tuberculozei, bacilul tific, fungi şi alţi factori infecţioşi (cu excepţia virusurilor). Deci, sepsisul este o afecţiune polietiologică.

Din punct de vedere epidemiologic sepsisul nu este o boală contagioasă; nu poate fi reprodusă în experiment.

Specificul clinic al sepsisului constă în aceea, că independent de caracterul agentului patogen manifestările maladiei sunt *stereotipe*, ele fiind condiţionate de generalizarea infecţiei şi de reacţia neadecvată a organismului la agentul patogen. În evoluţia bolii *lipseşte caracterul ciclic*, propriu multor boli infecţioase. Sepsisul nu are anumite termene de incubaţie, durata evoluţiei lui oscilează de la câteva zile până la câteva luni şi chiar ani, astfel deosebindu-se sepsisul *supraacut, acut, subacut şi cronic.*

Particularitatea imunologică a sepsisului constă în faptul că *nu se formează imunitate*, din care cauză organismul, aflându-se în condiţii de reactivitate sporită, răspunde la infecţie neadecvat, predominând reacţiile hiperergice.

Particularităţile anatomopatologice ale sepsisului se reduc la lipsa unor trăsături specifice ale modificărilor locale şi generale, în timp ce în alte infecţii (tifosul exantematic, febra tifoidă, scarlatina, dizenteria ş.a.) aceste modificări sunt destul de caracteristice.

Sepsisul este una din cele mai grave şi destul de frecvente infecţii cu o letalitate înaltă. În ultimul deceniu incidenţa cazurilor de sepsis a crescut cu mult, ceea ce se explică prin apariţia tulpinilor de microbi rezistenţi la antibiotice şi a autoinfecţiei ca urmare a aplicării preparatelor citostatice, care duc la insuficienţa sistemului imun.

Patogenia. Pentru apariţia bolii e necesară bacteriemia, aceasta fiind una din premisele dezvoltării sepsisului. Bacteriemia se observă într-o serie de afecţiuni (de exemplu, în febra tifoidă, tuberculoză ş.a.), însă nu duce la dezvoltarea sepsisului. Până nu demult se considera, că sepsisul este o manifestare a unei reacţii neobişnuite a organismului la microb, şi nu a particularităţilor deosebite ale agentului patogen, tocmai de acea ea nu reprezintă ca atare o infecţie în sens etiologic, ci o formă anumită de dezvoltare în organism a diferitelor infecţii. Actualmente această teorie reactologică a patogeniei sepsisului (A.I.Abrikosov, 1944; I.V.Davâdovski, 1956), conform căreia rolul principal în dezvoltarea afecţiunii revine stării organismului şi nu microbului, întâlneşte unele obiecţii. S-a dovedit, că în sepsis are o mare importanţă nu numai reactivitatea modificată a macroorganismului, dar şi cea a agentului patogen. Sepsisul este considerat drept o *formă specifică de interacţiune* a macro- şi microorganismului, totodată influenţei agentului patogen şi reacţiei organismului la microb li se atribuie aceiaşi importanţă. Reacţia hiperergică a organismului la agentul

patogen şi lipsa imunităţii explică generalizarea infecţiei, evoluţia aciclică a sepsisului, predominarea reacţiilor de plan general şi pierderea capacităţii de a localiza infecţia.

Anatomia patologică. În sepsis se disting modificări locale şi generale. Modificările locale se dezvoltă în locul de pătrundere a infecţiei (porţile de intrare) sau la o distanţă oarecare de la el. Se formează un focar septic, reprezentat de inflamaţia purulentă (în unele cazuri focarul septic lipseşte). Din focarul septic infecţia se răspândeşte rapid prin vasele limfatice şi sanguine. Răspândirea infecţiei prin sistemul limfatic duce la dezvoltarea limfangitei, limfotrombozei şi limfadenitei, iar răspândirea prin sistemul de circulaţie a sângelui (prin vene) – la dezvoltarea *flebitei* şi a *tromboflebitei*. Adesea ia naştere *tromboflebita purulentă*, ce generează liza trombilor şi *embolia trombobacteriană*.

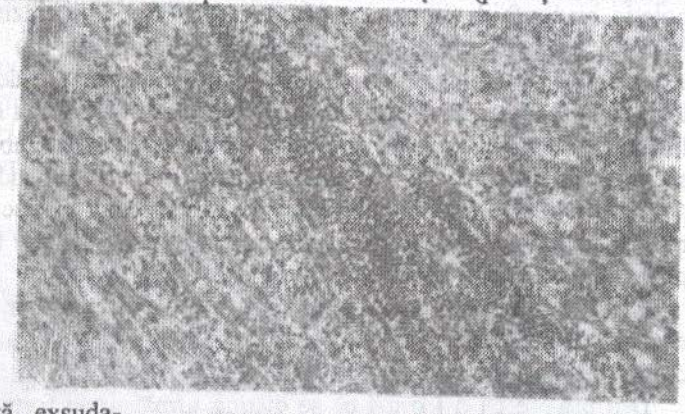


Fig.281. Sepsis. Miocardită exsudativă interstiţială.

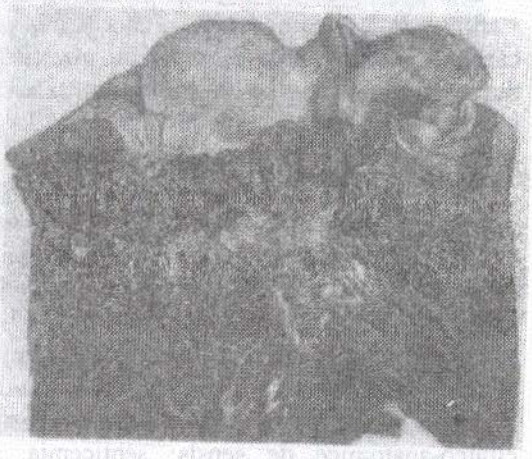


Fig. 282. Endocardită septică ulcero-polipoasă acută.

Modificările generale din sepsis au caracter distrofic, inflamator şi hiperplastic. Modificările distrofice se dezvoltă în organele parenchimatoase (ficat, rinichi, miocard, muşchi, SNC) şi se manifestă prin diferite forme de distrofie şi necrobioză, care adesea se soldează cu necroza.

Modificările inflamatorii sunt reprezentate de procesele interstiţiale (nefrită, hepatită, miocardită septică interstiţială – fig.281). Pe valvulele inimii poate apărea endocardita ulcero-polipoasă acută (fig.282) cu liza ţesutului şi ruptura valvulelor.

Modificări inflamatorii iau naştere şi în vase (v a s c u l i t e), ceea ce condiţionează apariţia hemoragiilor multiple. Însă sindromul hemoragic în sepsis este legat nu numai de vasculită, dar şi de intoxicare, permeabilitatea vascular-tisulară sporită, anemie etc.

Procesele hiperplastice în sepsis se observă mai cu seamă în ţesuturile hematopoietic şi limfoid (imunocompetent). Are loc hiperplazia măduvei oaselor plate. Măduva galbenă a oaselor tubulare devine roşie, în sânge sporeşte numărul leucocitelor, uneori apar forme tinere de leucocite, se dezvoltă aşa-numita reacţie leucemoidă. Hiperplazia ţesutului limfatic duce la mărirea dimensiunilor ganglionilor limfatici, a splinei, care nu numai că se măreşte considerabil, dar şi devine flască, pe secţiune de culoare roşie şi prin raclarea pulpei obţinându-se un produs abundent *(splină septică).* Procesele hiperplastice din sistemul histiocitar-macrofagic sunt cauza măririi ficatului. În legătura cu acţiunea hemolitică a unor toxine bacteriene în sepsis poate apărea i c t e r u l h e m o l i t i c.

Clasificarea. La clasificarea sepsisului se va ţine cont de o serie de semne: 1) etiologice; 2) caracterul porţilor de intrare ale infecţiei (localizarea focarului septic); 3) clinico-morfologice.

D u p ă e t i o l o g i e se disting următoarele forme de sepsis: streptococică, stafilococică, pneumococică, gonococică, piocianică, colibacilară, de febră tifoidă, cărbunoasă, tuberculoasă, sifilitică, micotică ş.a. O importanţă deosebit de mare în dezvoltarea sepsisului o au stafilococul şi bacilul piocianic, precum şi asocierea acestor microbi în legătură cu aplicarea pe scară largă şi iraţională în clinică a antibioticelor, adesea în doze mari, precum şi a preparatelor citostatice.

În funcţie de c a r a c t e r u l p o r ţ i l o r d e i n t r a r e a l e i n f e c ţ i e i (localizarea focarului septic) se disting: sepsisul terapeutic (parainfecţios), amigdalian, chirurgical, uterin, otogen, odontogen, ombilical, criptogenic. *Criptogenic* (din grec. *kryptos* – secret, ascuns) se numeşte sepsisul în lipsa focarului septic. Trebuie de avut în vedere că focarul septic nu totdeauna se localizează în porţile de intrare ale infecţiei şi se poate afla la distanţă de ele (de exemplu, cazurile de sepsis, care se dezvoltă din abcesele hepatice după apendicită sau colită ulceroasă, suportate anterior).

După s e m n e l e c l i n i c o - m o r f o l o g i c e se deosebesc patru forme clinico-anatomice de sepsis: septicemia, septicopiemia, endocardita (bacteriană) septică şi sepsisul cronic.

Septicemia

Septicemia se caracterizează prin toxicoză pronunţată (temperatură înaltă, obnubilare), reactivitate sporită a organismului (hiperergie), absenţa metastazelor purulente şi evoluţie acută. Deseori septicemia este provocată de streptococ.

La necropsia defuncţilor prin septicemie focarul septic, de regulă, nu poate fi depistat sau e slab exprimat (porţile de intrare ale infecţiei nu se pot depista). Pielea şi sclerele adesea sunt icterice *(icter hemolitic),* sindromul hemoragic se manifestă sub formă de erupţie peteşială pe piele, hemoragii pe seroase şi mucoase, în organele interne. Pentru această formă de sepsis e caracteristică *hiperplazia ţesutului limfoid şi hematopoietic,* ce generează mărirea considerabilă a splinei, prin raclarea pulpei căreia se obţine un produs abundent *(splină septică)* şi a ganglionilor limfatici. În splină şi în ganglionii limfatici se constată nu numai proliferarea celulelor limfoide şi reticulare,

dar şi acumularea celulelor mature şi imature ale hematopoiezei. În măduva oaselor plate şi în diafizele oaselor tubulare se observă o hematopoieză exagerată cu apariţia unui număr mare de forme tinere. Apar de asemenea şi focare de hematopoieză extramedulară. În organele parenchimatoase – inimă, ficat, rinichi – se dezvoltă inflamaţia interstiţială (vezi fig. 281). Stroma acestor organe e edemaţiată şi infiltrată cu leucocite neutrofile, limfocite, histiocite. Pentru septicemie sunt caracteristice *sporirea permeabilităţii vasculare-tisulare, dezvoltarea modificărilor fibrinoide în pereţii vasculari, vasculitele alergice*, de care sunt legate în mare măsură manifestările sindromului hemoragic.

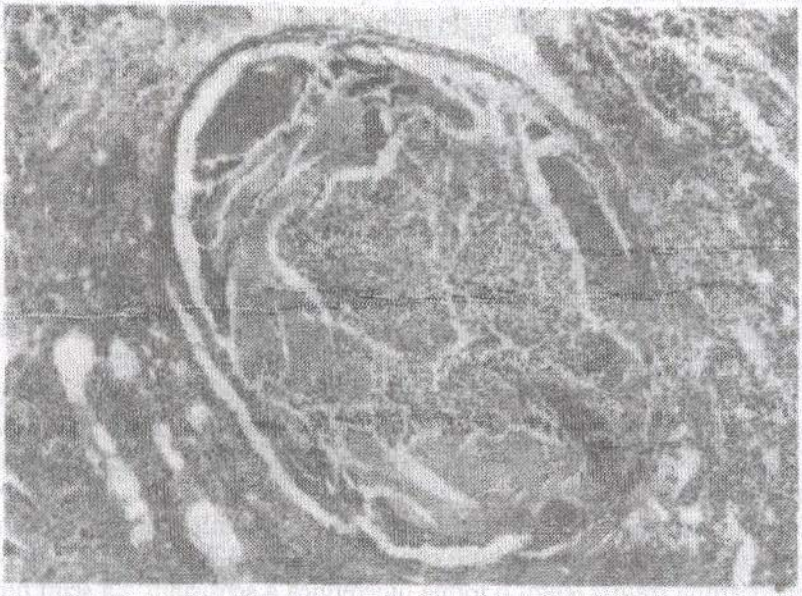


Fig. 283. Embol trombobacterian în ramura arterei pulmonare în septicopiemie.

Septicopiemia

Septicopiemia este o formă a sepsisului, în care predomină procesele supurative din porţile de intrare ale infecţiei şi embolia bacteriană ("metastazarea puroiului") cu formarea abceselor în multe organe şi ţesuturi; spre deosebire de septicemie semnele hiperergiei se manifestă destul de moderat, de aceea boala nu are o evoluţie supraacută. Rolul principal în dezvoltarea septicopiemiei îi revine stafilococului şi bacilului piocianic.

La necropsia defuncţilor prin septicopiemie se pune de regulă în evidenţă focarul septic, localizat de obicei la nivelul porţii de intrare a infecţiei, cu *limfangită şi limfadenită purulentă*, ţesutul ganglionului limfatic fiind supus adesea lizei purulente. În regiunea focarului septic se mai depistează *tromboflebita purulentă*, sursa *emboliei trombobacteriene*. Întrucât sursele acesteia se află mai des în venele marei circulaţii, *primele abcese metastatice* apar în plămâni (fig.283). Prin antrenarea în proces a venelor pulmonare (tromboflebita venelor pulmonare), focarele purulente apar în

organele sistemului marei circulaţii – în ficat (abcese hepatice), rinichi (nefrită supurativă), în ţesutul celulo-adipos subcutanat, măduva oaselor (osteomielită purulentă), în membranele sinoviale (artrită purulentă), pe valvulele inimii (endocardită ulcero-polipoasă septică acută, vezi fig.282). Focarele purulente se pot extinde şi pe ţesuturile adiacente. De exemplu, în abcesul pulmonar se dezvoltă pleurita purulentă şi pericardita, în abcesul hepatic metastatic – peritonita purulentă; abcesele renale se complică prin peri- şi paranefrită; focarele purulente de pe piele – prin flegmon etc. *Procesele hiperplastice* din ţesutul limfoid (imunocompetent) şi hematopoietic sunt mai şterse ca în septicemie. De aceea ganglionii limfatici nu se măresc considerabil, însă splina poate fi tipic *septică,* în pulpa ei depistându-se un număr mare de leucocite (leucocitoza septică a splinei). În măduva oaselor întinerirea componenţei ei celulare se întâlneşte rar. *Reacţiile inflamatorii interstiţiale* din organele parenchimatoase sunt destul de moderate sau lipsesc.

Endocardita (bacteriană) septică

Endocardita (bacteriană) septică este o formă deosebită a sepsisului, pentru care e caracteristică leziunea septică a valvulelor inimii.

În endocardita septică e exprimată *hiperergia,* din care cauză poate fi considerată o septicemie bacteriană. Deoarece focarul septic se află pe valvulele inimii, leziunii hiperergice este supus, în primul rând, sistemul cardio-vascular, ceea ce determină specificul manifestărilor clinice şi anatomopatologice ale bolii.

Etiologia şi patogenia. Actualmente cei mai frecvenţi agenţi patogeni ai endocarditei bacteriene sunt stafilococul alb şi auriu, *Streptococus viridans* (predominant formele-L şi mutanţii), enterococul. A crescut importanţa bacteriilor gram-negative – bacilului coli şi piocianic, clebsielei, *Proteus vulgaris,* precum şi a fungilor patogene. În ultimii 40 de ani concepţiile despre patogenia endocarditei bacteriene au suferit o evoluţie considerabilă. Încă în a.1942 A.I.Abrikosov considera endocardita *(sepsis lenta)* o formă hiperergică a sepsisului. La scurt timp a fost lansată o teorie diametral opusă, conform căreia endocardita septică este o *manifestare a hiperergiei, o septicemie cu focarul septic pe valvulele cordului.* Actualmente caracterul hiperergiei este descifrat, demonstrându-se că la baza ei stau reacţiile de hipersensibilitate, condiţionate de influenţa complexelor imune toxice ce circulă în sânge, care conţin antigenul agentului patogen. De complexele imune care circulă în sânge sunt legate multe manifestări ale endocarditei septice: vasculitele generalizate, sporirea considerabilă a permeabilităţii vasculare, sindromul tromboembolic, reacţiile celulare ale stromei etc.

Clasificarea. Endocardita (bacteriană) septică se clasifică după două criterii: caracterul evoluţiei şi prezenţa sau absenţa maladiei de fond.

Reieşind din caracterul evoluţiei bolii se distinge *endocardita septică acută, subacută şi lentă* (cronică). Durata endocarditei septice acute constituie aproximativ 2 săptămâni, a celei subacute până la 3 luni, a formei lente – mai multe luni şi chiar ani. Actualmente predomină formele subacute şi lente, cele acute aproape că au dispărut.

În funcţie de prezenţa sau lipsa bolii de fond endocardita septică (îndeosebi subacută şi lentă) se împarte în: 1) *endocardita septică secundară* –

dezvoltată pe valvulele modificate (vicios); 2) endocardita septică primară – apărută pe valvulele intacte, descrisă în anul 1949 de B.A.Cernogubov (boală Cernogubov). Endocardita septică secundară, conform datelor necropsiilor, se întâlneşte în 70-80 % de cazuri şi de regulă pe fondul leziunii valvulare reumatice; mai rar pe fondul leziunii valvulare aterosclerotice, sifilitice sau a malformaţiei cardiace congenitale (tetrada Fallot, canalul arterial persistent ş.a.). Endocardita septică primară se întâlneşte în 20-30% de cazuri, în ultimul deceniu înregistrându-se o creştere considerabilă a incidenţei ei.

Anatomia patologică a endocarditei bacteriene e destul de caracteristică şi se manifestă preponderent prin modificări din partea inimii, vaselor, splinei şi rinichilor, precum şi printr-o serie de aşa-numite semne periferice. La aceste modificări se asociază tromboemboliile, infarctele şi hemoragiile multiple.

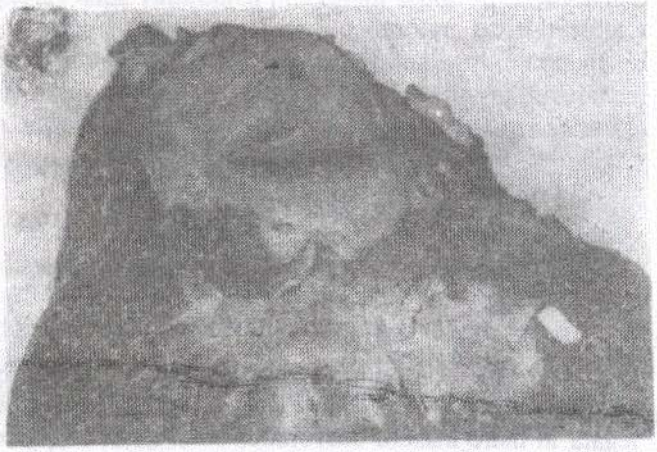


Fig. 284. Endocardită ulceropolipoasă cronică.

Modificările principale se referă la valvulele inimii. Predomină endocardita izolată, care, după datele necropsiilor, se întâlneşte în 60 – 75 % de cazuri. În 50 % de cazuri se afectează numai valvula aortică, în 10 – 15 % – valvula mitrală, în 25 – 30 % – valvulele aortică şi mitrală, în 5 % – alte valvule. Prin urmare, endocardita septică lentă foarte frecvent (în 75 – 80 %) se dezvoltă pe valvula aortică. Atât pe valvulele sclerozate, cât şi nesclerozate apare endocardita ulcero-polipoasă (fig.284). Pe valvulele sclerozate pot fi depistate depozite trombotice masive sub formă de polipi, care se fărâmiţează uşor şi de timpuriu se îmbibă cu săruri de calciu, ceea ce e foarte caracteristic pentru această boală. După înlăturarea acestor depozite se pun în evidenţă defecte ulceroase pe valvulele sclerozate şi deformate, defectele fiind uneori superficiale şi însoţite de dereglarea integrităţii valvulei, de formarea anevrismului acut pe valve sau de distrugerea lor masivă. Depozitele trombotice sunt amplasate nu numai pe valve, dar şi pe endocardul parietal, iar la lezarea valvulei aortice se extind şi pe intima aortei.

La examenul microscopic se poate constata, că procesul începe cu *formarea focarelor de necroză a ţesutului valvulei, în jurul cărora se observă infiltrate* din celule limfoide, histiocite, macrofagi polinucleari, leucocitele neutrofile lipsesc sau sunt foarte puţine. Printre celulele infiltratului se întâlnesc colonii de bacterii. În zonele de necroză apar depozite trombotice masive, care se organizează. Ţesutul de

granulaţie proliferant, maturizându-se, deformează valvele, ceea ce duce la formarea unei leziuni valvulare cardiace. Dacă endocardita se dezvoltă pe valvulele vicioase, atunci scleroza lor se amplifică. În miocard se observă hipertrofia fibrelor musculare, gradul de manifestare a căreia în pereţii unei sau altei cavităţi a inimii depinde de caracterul valvulopatiei. În ţesutul interstiţial al miocardului se întâlnesc infiltrate limfohistiocitare şi noduli, care amintesc granuloamele Aschoff–Talalaev. În vasele miocardului se pun în evidenţă imbibiţia plasmatică şi necroza fibrinoidă a pereţilor, endo- şi perivasculite.

În sistemul vascular, mai cu seamă în patul microcirculator, se constată *modificări alterativo-productive generalizate* reprezentate de plasmoragii şi necroza fibrinoidă a pereţilor capilarelor, arteriolelor şi venelor, *endo- şi perivasculite.* Modificările inflamatorii din pereţii arterelor de calibru mic şi mediu duc la dezvolta-

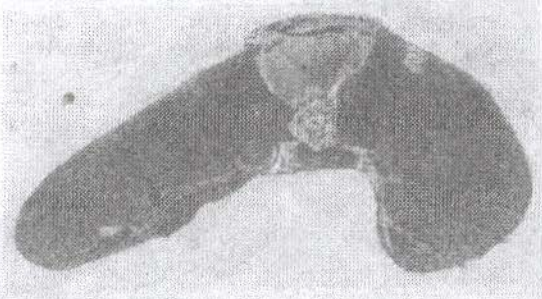


Fig. 285. Infarct splenic în endocardita septică cronică.

rea *anevrismelor,* ruptura cărora poate fi letală (de exemplu, hemoragie în ţesutul cerebral). Predomină fenomenele de permeabilitate vasculară sporită, de care este legată în mare măsură dezvoltarea *sindromului hemoragic.* Apar hemoragii peteşiale multiple pe piele, seroase şi mucoase, precum şi pe conjunctivă.

Splina, de regulă, e mărită ca urmare a hiperplaziei de lungă durată a pulpei, cu infarcte de diversă vechime (fig.285). În rinichi se dezvoltă *glomerulonefrita difuză imunocomplexă.* Nu sunt o raritate infarctele şi cicatricele după ele. În multe organe se pun în evidenţă procese inflamatorii interstiţiale, vasculite, hemoragii, infarcte. În encefal, în baza modificărilor vasculare (vasculite, anevrisme) şi a tromboembolilor, apar focare de ramolisment şi hemoragii. Dintre semnele periferice ale endocarditei septice mai caracteristice sunt: 1) hemoragiile peteşiale pe conjunctivă la nivelul comisurii palpebrale interne (petele Lukin–Libman); 2) îngroşările nodulare pe faţa palmară a mâinii (nodulii Osler); 3) îngroşările falangelor terminale ("degete hippocratice"); 4) focarele de necroză în ţesutul celulo-adipos subcutanat; 5) hemoragiile pe piele şi în ţesutul celulo-adipos subcutanat (petele Janeway); 6) icterul. Actualmente, dintre aceste semne se întâlnesc doar nodulii Osler.

Complicaţiile tromboembolice se constată deosebit de frecvent, deoarece sursa tromboemboliilor – tromboendocardita – în majoritatea cazurilor este localizată în inima stângă. Tromboemboliile adesea capătă un caracter generalizat şi predomină în tabloul clinic al bolii. În astfel de cazuri se vorbeşte despre sindromul tromboembolic. Emboliile pot induce dezvoltarea infarctelor în plămâni, splină, rinichi, retină, necroze în piele, gangrena extremităţilor, intestinului, focare de

ramolisment în encefal. În pofida prezenței streptococilor în tromboemboli, supurația în țesuturi lipsește, dovadă a reacției hiperergice a organismului în endocardita septică lentă.

Patomorfoza. În ultimele decenii s-au produs modificări considerabile în tabloul clinic și morfologic (patomorfoză) al endocarditei septice. Până la aplicarea antibioticelor endocardita septică făcea parte din afecțiunile cu o evoluție extrem de gravă, care duc inevitabil la moarte. Tratamentul cu doze mari de antibiotice induc lichidarea procesului septic, contribuind în același timp la deformarea valvulelor, dezvoltarea unei leziuni valvulare cardiace sau la amplificarea valvulopatiei precedente. Peste câțiva ani de la începutul tratamentului apar de obicei semnele decompensării cardiace, care poate fi cauza morții bolnavului. La necropsia defuncților prin decompensare cardiacă apărută după vindecarea procesului septic se constată mai frecvent o leziune valvulară aortică sau aorto-mitrală cu o deformare considerabilă a valvulelor, perforarea valvelor, și modificări distrofice grave în miocard. Patomorfoza endocarditei septice se referă de asemenea și la etiologia (predominarea stafilococului și a bacteriilor gram-negative), structura (a crescut incidența cazurilor de endocardită septică primară), clinica, morfologia, complicațiile ei.

Sepsisul cronic

Sepsisul cronic se caracterizează prin prezența unui focar septic aton, a supurațiilor vaste cu evoluție trenantă. Astfel de focare septice sunt localizate în dinții cariați, amigdale, însă mai frecvent sunt reprezentate de supurații vaste, apărute după răniri. Puroiul și produsele dezintegrării țesuturilor se absorb, provocând intoxicare, caşexie progresivă și dezvoltarea amiloidozei. Pe timp de război incidența cazurilor de sepsis cronic crește considerabil, dar se presupune (I.Davâdovski, 1944), că astfel de stări nu sunt un sepsis, ci o f e b r ă care duce la c a ş e x i e t r a u m a t i c ă.

Modificările din organe și țesuturi în sepsisul cronic au în fond un caracter atrofic. Se constată caşexie, deshidratare, mărirea splinei, atrofie brună în ficat, miocard, musculatura striată.

AFECȚIUNILE MICOTICE (MICOZELE)

Micozele reprezintă un grup mare de afecțiuni cu manifestări clinico-morfologice diverse. În unele micoze contaminarea are loc pe cale exogenă, în altele – endogenă, adică se dezvoltă o autoinfecție sub influența unor sau altor factori nefavorabili. De aceea e rațional de a clasifica toate micozele în exogene și endogene. *Micozele exogene* sunt tricofiția, favusul, actinomicoza, nocardioza, coccidiomicoza, rinosporidoza și histoplasmoza (miceliu, conidiofori, spori). *Micoze endogene* sunt candidozele, blastomicoza europeană, aspergiloza, peniciloza, mucormicoza. Agenții patogeni ai acestor micoze deseori pot fi întâlniți în calitate de saprofiți pe mucoasele oamenilor sănătoși, fără a provoca modificări (starea de purtător de fungi). În prezența factorilor nefavorabili apare d i s b a c t e r i o z a și fungiile își manifestă a c ț i u n e a p a t o g e n ă. Creșterea morbidității prin micoze, observată în ultimele decenii, are loc mai cu seamă pe contul formelor care se dezvoltă pe fond de disbacterioză în tratamentul cu imunodepresanți și preparate citostatice.

Se disting afecțiuni micotice cutanate – dermatomicoze și ale organelor interne – micoze viscerale.

DERMATOMICOZELE

Dermatomicozele se împart în trei grupe: epidermomicoze, dermatomicoze superficiale și profunde.

Epidermomicozele se caracterizează prin lezarea epidermului și sunt cauzate de diferite specii de epidermofiți. Cele mai frecvente forme ale acestui grup de micoze sunt pitiriazisul versicolor *(Pityriasis versicolor)* și epidermofiția. În *dermatomicozele superficiale* modificările principale se dezvoltă în epiderm, deși dermul nu rămâne intact. Cea mai mare importanță o au tricofiția, și favusul. *Dermatomicozele profunde* se caracterizează prin lezarea în primul rând a dermului propriu-zis, dar sufere și epidermul.

MICOZELE VISCERALE

Micozele viscerale, adică leziunile micotice ale organelor interne, sunt extrem de variate. Mai frecvent ele sunt cauzate de ciupercile levurice și levuriforme, mucegaiuri, actinomicete ș.a. Însă în cazuri rare, de exemplu, în tricofiție, favus, lezarea organelor interne poate fi cauzată de unele dermatofite superficiale. Aceste forme grave de boală se întâlnesc la oamenii slăbiți, fiind însoțită de cașexie, finalizând cu moartea.

Clasificarea. După principiul etiologic micozele viscerale se împart în patru grupuri: 1) afecțiuni cauzate de actinomicete: actinomicoza, nocardioza (streptotricozis); 2) afecțiuni cauzate de ciuperci levuriforme și levurice: candidoza, blastomicozele; 3) afecțiuni cauzate de mucegaiuri: aspergiloza, peniciloza, mucormicoza; 4) afecțiuni cauzate de alte ciuperci: coccidioidomicoza, rinosporidoza, sporotricoza, histoplasmoza.

AFECȚIUNILE CAUZATE DE ACTINOMICETE

Actinomicoza este o micoză viscerală, care se caracterizează printr-o evoluție cronică, formarea focarelor purulente și a granuloamelor. Este cauzată de o actinomicetă anaerobă *Actinomyces Israeli*, care nimerește în organism de cele mai multe ori prin tractul gastrointestinal și căile respiratorii. Agentul patogen se localizează pe dinții cariați, în criptele amigdalelor la oameni sănătoși, de aceea calea endogenă de contaminare se consideră cea mai posibilă. O mare importanță în dezvoltarea actinomicozei o are trauma și pătrunderea ciupercii cu corpii străini. Se disting manifestări primare (locale) și secundare ale actinomicozei. Actinomicoza secundară apare în cazul propagării procesului de pe un organ vecin sau țesut, sau la răspândirea ciupercii pe cale hematogenă – *actinomicoză generalizată.*

Anatomia patologică. La pătrunderea ciupercii în organism în jurul ei se dezvoltă hiperemie, stază, apoi se înregistrează o emigrare sporită a leucocitelor neutrofile și formarea unui abces mic. În jurul lui se constată proliferarea macrofagilor, elementelor tinere din țesutul conjunctiv, celulelor plasmatice, apariția celulelor xantomatoase, a vaselor neoformate. Se formează *granulomul actinomicotic.* În vecinătatea lui se

formează noi granuloame, care confluează. Astfel apar uneori focare vaste de leziuni actinomicotice (de infiltraţie) ale ţesutului, în care zonele de liză purulentă sunt circumscrise de granulaţii în curs de maturizare şi de ţesut conjunctiv matur. Focarele de actinomicoză au o consistenţă densă, pe secţiune sunt galbene-verzui, iar multi-tudinea de microabcese îi dă ţesutului un aspect de fagure. În puroi se văd granule albe – druzele actinomicetei (fig.286). Druzele ciupercii constau din numeroase elemente scurte în formă de bacili, fixate cu un capăt de centrul omogen, care reprezintă un conglomerat din miceliu întreţesut. Se consideră, că la formarea druzei iau parte proteinele precipitante ale ţesuturilor.

Maladia are o evoluţie îndelungată, totodată propagarea infiltratului actinomicotic se înfăptuieşte prin ţesutul celular şi straturile intermediare de ţesut conjunctiv ale organelor şi ţesuturilor. El totdeauna se îndreaptă spre suprafaţa liberă a organelor sau a ţesuturilor, unde se deschide prin fistule. În unele cazuri predomină distrugerea ţesutului cu formarea unor abcese mari (*forma distructivă*), în altele proliferarea ţesutului conjunctiv se combină cu modificări distructive (*forma distructiv-proliferativă*). În funcţie de l o c a l i z a r e se distinge actinomicoza cervicalo-facială (cea mai frecventă manifestare), pulmonară şi a organelor cutiei toracice, abdominală, osteo-articulară şi musculară, cutanată, a sistemului nervos şi a altor organe.

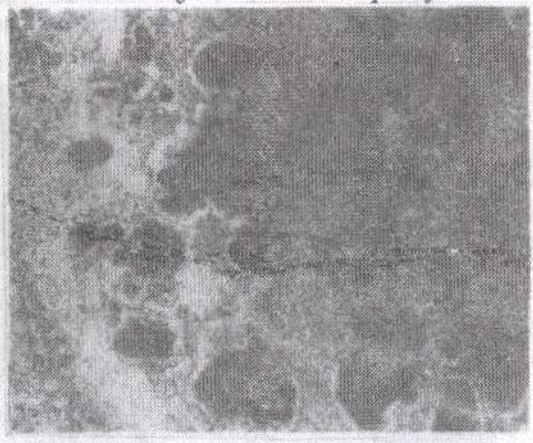


Fig. 286. Actinomicoză. Druzele actinomicetei în puroi.

Cea mai gravă c o m p l i c a ţ i e a actinomicozei este amiloidoza.

AFECŢIUNILE CAUZATE DE CIUPERCI LEVURIFORME ŞI LEVURICE

Candidoza (candidomicoza, moniliaza, oidiomicoza) sau *mărgăritărelul* este una din cele mai răspândite şi frecvente manifestări ale micozelor viscerale. Este cauzată de ciupercile levuriforme din genul *Candida*, mai cu seamă de *Candida albicans*. Aceste ciuperci nu formează spori, se înmulţesc prin înmugurire, totodată celulele ciupercii se amplasează sub formă de filamente ale pseudomiceliului, bine depistate cu ajutorul reacţiei PAS. Se obişnuieşte a deosebi starea de purtător de candide şi candidoza ca boală.

Candidoza este unul din exemplele elocvente de autoinfecţie, care apare sub influenţa câtorva factori, mai frecvent a aplicării incorecte a antibioticelor şi a corticosteroizilor; în acest caz o mare importanţă prezintă sensibilitatea sporită a organismului faţă de produsele activităţii vitale a ciupercii. Se distinge candidoza p r i m a r ă, observată de obicei la copiii mici fără factori provocatori, şi s e c u n d a r ă, rezultată după careva influenţe asupra organismului (infecţia virală).

Anatomia patologică. Candidoza se întâlneşte sub formă locală (de exemplu, candidoza pielii, mucoaselor tractului gastrointestinal, căilor urinare şi a rinichilor, plămânilor, suprafeţelor plăgilor ş.a.) şi generalizată.

În *forma locală* de candidoză cel mai frecvent se afectează m u c o a s e l e, acoperite cu epiteliu pluristratificat pavimentos, ceea ce se explică prin tropismul ciupercii față de epiteliul bogat în glicogen, după cum și este epiteliul pluristratificat pavimentos. În mucoasă ciuperca crește la suprafață, formând niște depozite brune, constituite din filamente întrețesute de pseudomiceliu, celule epiteliale descuamate și leucocite neutrofile. La pătrunderea ciupercii în grosimea mucoasei apar focare de necroză. Zonele de necroză se delimitează de țesutul sănătos printr-un burelet de demarcație, constituit din leucocite neutrofile. Invadarea pseudomiceliului în lumenul vasului condiționează dezvoltarea metastazelor. În organele interne în jurul ciupercilor apare infiltrat celular, de asemenea constituit din leucocite neutriofile în curs de scindare, care parcă ar fi înșirate pe filamentele pseudomiceliului. La bolnavii slăbiți focarele mici nu au caracter purulent, ci necrotic. În caz de rezistență insuficientă a organismului la periferia infiltratului leucocitar se formează un burelet din țesut de granulație, în care ciupercile se depistează rar. Dacă boala are o evoluție trenantă, atunci predomină reacția productivă, apar g r a n u l o a m e, constituite mai cu seamă din macrofagi, fibroblaști și celule gigante multinucleare, care conțin în citoplasmă fragmente de filamente și forme de ciupercă în stadiul de înmugurire.

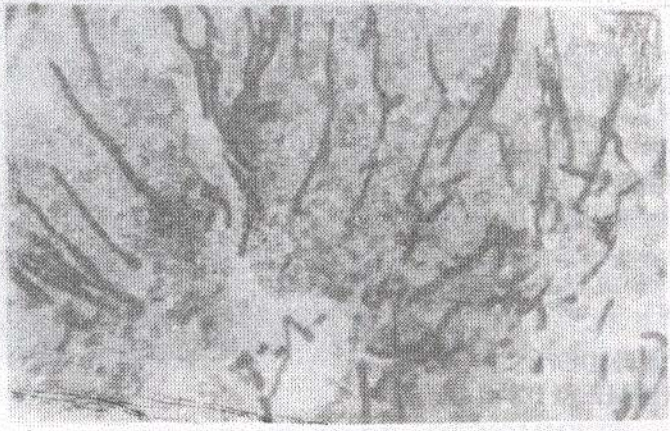


Fig. 287. Candidoză. Colită micotică. Invadarea ciupercii *Candida* în țesutul foliculului intestinului gros.

În c a n d i d o z a t r a c t u l u i g a s t r o i n t e s t i n a l se afectează toate compartimentele acestuia. Candidoza esofagului se întâlnește cel mai frecvent în prima copilărie. Pe mucoasa esofagului se formează niște pseudomembrane, care în unele cazuri obturează lumenul lui. Leziunile stomacului sunt relativ rare. Însă în boala ulceroasă ciupercile pot fi găsite pe fundul ulcerației și pot servi drept sursă de generalizare a candidozei. În afectarea intestinului (fig.287) apar ulcerații și depozite pseudomembranoase.

Candidoza c ă i l o r u r i n a r e și a rinichilor apare pe cale ascendentă și nu are careva trăsături specifice. În stratul cortical al rinichilor își fac apariția abcese mici, focare de necroză și granuloame, ce conțin elementele ciupercii. În caz de pătrundere a ciupercilor în lumenul tubilor ele pot apărea în urină, fapt care are importanță diagnostică.

Candidoza p u l m o n a r ă se combină de obicei cu candidoza gravă și difuză a tractului gastrointestinal; rareori evoluează în mod izolat. În evoluția acută a bolii apar focare mici de inflamație fibrinoasă cu necroză în centru. Ulterior are loc supurația acestor mici focare și formarea unor cavități. În evoluție trenantă în jurul microfocarelor de necroză și de pneumonie ia naștere reacția tisulară productivă, apare

țesut de granulație și procesul sfârșește cu fibroză. Bronhiile mici în candidoza pulmonară se afectează permanent, în lumenul lor se văd filamentele ciupercii și un exsudat leucocitar abundent. Ciupercile pot invada peretele bronhiei, ceea ce în cazuri grave duce la necroza lui. Afectarea căilor respiratorii superioare se întâlnește relativ rar.

Despre *candidoza generalizată* se vorbește în acele cazuri când ciupercile din focarele primare nimeresc în patul vascular, ceea ce face ca în organe și țesuturi (encefal și meninge, inimă, plămâni, rinichi) să apară focare metastatice. În astfel de cazuri avem o septicopiemie candidoasă (vezi *Sepsisul*).

Blastomicoza reprezintă un grup de afecțiuni ale pielii și organelor interne, cauzate de blastomicete – ciuperci levuriforme. Se disting câteva forme de blastomicoză, dintre care cea mai mare importanță o are blastomicoza europeană Busse-Buschke (criptococoza, toruloza).

AFECȚIUNILE CAUZATE DE MUCEGAIURI

Aspergiloza este o boală întâlnită la om, animale și păsări. Este cauzată de câteva specii de Aspergillus (mai frecvent *Aspergillus fumigatus*), care, fiind aerobi, sunt larg răspândite în natură și permanent vegetează în sol. Aspergiloza se observă de obicei la persoanele supuse unei acțiuni masive a produselor ce conțin fungi. Astfel, aspergiloza pulmonară deosebit de frecvent se întâlnește la persoanele de anumite profesii, de exemplu la cei care hrănesc porumbeii din gură (din gura omului nemijlocit în ciocul porumbelului), la dărăcitorii de păr. Mai frecvent se observă contaminarea aerogenă. Aspergiloza ca o autoinfecție se dezvoltă la bolnavii, care primesc doze mari de antibiotice, hormoni steroizi și remedii citostatice.

Anatomia patologică. Cea mai frecventă este aspergiloza pulmonară – prima micoză pulmonară umană, descrisă de Sliter (1847) și R.Virchow (1851). Se disting patru forme de aspergiloză pulmonară ca boală de sine stătătoare: 1) aspergiloza pulmonară nepurulentă, în care se formează focare dense cenușii-brune cu centrul albicios, unde printre elementele infiltratului se pun în evidență aglomerări de ciuperci; 2) aspergiloza pulmonară purulentă pentru care este caracteristică formarea focarelor de necroză și supurație; 3) micetomul aspergilos – formă specifică a leziunii în care se formează o cavitate bronșectatică sau un abces pulmonar. Ciuperca crește pe suprafața internă a cavității, formând niște pseudomembrane groase, ratatinate, care se descuamează în lumenul cavității; 4) aspergiloza pulmonară tuberculoidă, care se caracterizează prin apariția nodulilor, asemănători celor tuberculoși.

Aspergiloza adesea se suprapune la afecțiunile pulmonare cronice: bronșită, boala bronșectatică, abces, cancer pulmonar, tuberculoza fibro-cavitară. În aceste cazuri peretele bronhiei, cavernei parcă ar fi tapetat cu un strat subțire de mucegai, deci putem vorbi despre existența saprofită a aspergilozei pe un anumit substrat patologic.

AFECȚIUNILE CAUZATE DE ALTE CIUPERCI

Dintre micozele viscerale se mai întâlnesc, dar rar, *coccidioidomicoza, histoplasmoza, rinosporidoza și sporotricoza.*

AFECŢIUNILE CAUZATE DE PROTOZOARE ŞI HELMINŢI

Afecţiunile cauzate de protozoare şi helminţi se numesc *invazive*. Acest grup de boli este mare şi divers. Cea mai mare importanţă printre maladiile cauzate de protozoare o au malaria, amibiaza şi balantidioza, iar printre maladiile cauzate de helminţi – echinococoza, cisticercoza, opistorhoza şi schistosomiaza.

MALARIA

Malaria (de la lat. *mala aria* – aer rău) este o boală infecţioasă recidivantă acută sau cronică, care are diverse forme clinice în funcţie de termenii de maturare a agentului patogen; se caracterizează prin paroxisme febrile, anemie hipocromă, mărirea splinei şi a ficatului.

Etiologia şi patogenia. Afecţiunea este cauzată de câteva specii de protozoare din genul *Plasmodium* (pentru prima dată plasmodiul malariei a fost descoperit în eritrocite de către Laveran în. a. 1880). Nimerind în sânge prin înţepătura de ţânţar, plasmoidul parcurge un ciclu complex de dezvoltare, parazitează în eritrocitele omului, înmulţindu-se pe cale asexuată, numită schizogonie. Schizonţii parazitului acumulează în citoplasmă particule de pigment brun-întunecat – hemomelanina.

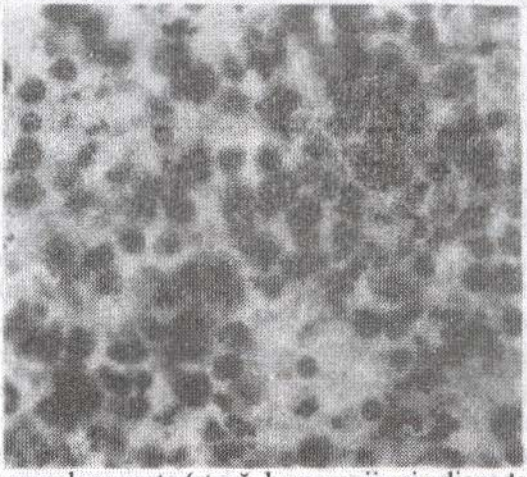


Fig. 288. Malaria. Granule de hemomelanină în macrofagii splinei.

În caz de hemoliză paraziţii şi hemomelanina se eliberează din eritrocit, totodată pigmentul este fagocitat de celulele sistemului macrofagic, iar schizonţii pătrund din nou în eritrocite. În legătură cu aceasta se dezvoltă anemia (hemolitică) suprahepatică, hemomelanoza şi hemosideroza elementelor sistemului reticuloendotelial, care sfârşesc cu scleroză. În perioadele de crize hemolitice apar dereglări vasculare acute (stază, hemoragii prin diapedeză).

În legătură cu antigenemia persistentă în sânge apar complexe imune toxice, cu influenţa cărora e legată lezarea patului microcirculator (sporirea permeabilităţii, hemoragii), precum şi dezvoltarea glomerulonefritei.

Anatomia patologică. În legătură cu existenţa câtorva specii de plasmodiu malaric ce se deosebesc după termenele de maturare, se disting malaria terţă, cvartă şi tropică.

În *malaria terţă*, cea mai des întâlnită, distrugerea eritrocitelor induce dezvoltarea anemiei, gravitatea căreia progresează în legătură cu proprietatea plasmodiilor malariei terţe de a popula eritrocitele tinere – reticulocitele (M.V.Voino-Iaseneţki, 1950). Produsele, rezultate din dezintegrarea eritrocitelor, îndeosebi hemomelanina, sunt captate de celulele sistemului macrofagic, ceea ce duce la mărirea splinei şi ficatului, la hiperplazia măduvei oaselor. Organele încărcate cu pigment capătă o culoare cenuşie-întunecată, iar uneori chiar neagră. Splina se măreşte deosebit de repede, la început

ca rezultat al hiperemiei, iar mai apoi – a hiperplaziei celulelor, ce au fagocitat pigmentul (fig.288, p.539) Pulpa ei devine întunecată, aproape neagră. În stadiul acut al malariei splina e flască, hiperemiată, în cel cronic ea devine densă din cauza dezvoltării sclerozei. Masa ei atinge 3–5 kg *(splenomegalie malarică)*. F i c a t u l e mărit, hiperemiat, pe secţiune negru-cenuşiu. E pronunţată clar hiperplazia reticuloendoteliocitelor stelate, citoplasma cărora conţine depuneri de hemomelanină. În maralia cronică se observă o îngroşare a stromei ficatului şi proliferarea în el a ţesutului conjunctiv. M ă d u v a o a s e l o r plate şi tubulare are culoare cenuşie-întunecată, se constată hiperplazia celulelor ei şi depunerea intracelulară a pigmentului. Se întâlnesc zone de aplazie a măduvei oaselor. Hemomelanoza organelor sistemului histiocitar-macrofagic se combină cu hemosideroza lor. Se dezvoltă *icterul suprahepatic (hemolitic)*.

Anatomia patologică a *malariei cvarte* se aseamănă cu cea a malariei terţe.

În *malaria tropică* modificările, pe de o parte, au mult comun cu cele descrise în forma terţă, pe de altă parte au şi unele particularităţi, condiţionate de proprietatea eritrocitelor ce conţin schizonţi ai malariei tropice în curs de maturare, de a se concentra în porţiunile terminale ale patului vascular, ceea ce duce la dezvoltarea stazelor parazitare. În locurile de concentrare a schizonţilor în curs de maturizare în perioada divizării lor în merozoiţi are loc fagocitoza de către leucocitele neutrofile şi macrofagi atât a eritrocitelor contaminate şi a schizonţilor nematuraţi, cât şi a produselor de descompunere şi a pigmentului, rezultaţi din diviziunea plasmodiilor (M. V. Voino-Iasenetki, 1950). Stazele parazitare induc modificări periculoase pentru viaţă din partea encefalului, care determină dezvoltarea *comei malarice*. Scoarţa şi alte zone ale substanţei cenuşii a encefalului au în astfel de cazuri o culoare cafenie-cenuşie (fumurie) întunecată. În substanţa albă se întâlnesc hemoragii punctiforme multiple, care circumscriu vasele, umplute cu eritrocite aglutinate ce conţin paraziţi în citoplasmă sau trombi hialini. În jurul acestor vase, în afară de hemoragii, apar focare de necroză a ţesutului cerebral. În zona limitrofă dintre necroză şi hemoragie peste 2 zile de la începutul comei se constată o proliferare reactivă a celulelor gliei, ceea se duce la formarea unor noduli caracteristici – a aşa-numitelor *granuloame Durck*.

Complicaţie a malariei acute poate fi *glomerulonefrita*, a celei cronice – *caşexia, amiloidoza*.

Moartea se observă, de obicei, în malaria tropică, complicată prin comă.

AMIBIAZA

Amibiaza sau *dizenteria amibiană* este o boală protozoică cronică, ce are la bază colita ulceroasă recidivantă cronică.

Etiologia şi patogenia. Amibiaza este cauzată de protozoarele din clasa rizopodelor – *Entamoeba histolytica*. Agentul patogen a fost descoperit de F.A.Leş (1875) în excrementele bolnavilor de amibiază. Maladia se întâlneşte mai ales în ţările cu climă caldă. Contaminarea are loc pe cale alimentară cu amibe închistate, protejate de acţiunea sucurilor digestive printr-o capsulă specială, care se lichefiază în cec, unde se şi observă, de obicei, cele mai pronunţate modificări morfologice.

Proprietăţile histolitice ale amibei explică pătrunderea ei profundă în peretele intestinului şi formarea ulceraţiilor atone. La unele persoane se observă starea de purtător de amibe în intestin.

Anatomia patologică. Amiba şi produsele activităţii ei vitale, nimerind în peretele intestinului gros, provoacă edem şi histoliză, necroza mucoasei, formarea ulceraţiilor. Modificările ulcero-necrotice sunt mai frecvente şi mai exprimate în cec *(colită ulceroasă acută)*. Însă nu sunt o raritate cazurile, când ulceraţiile se formează pe tot traiectul intestinului gros şi chiar în ileon. La examenul macroscopic se vede, că sectoarele necrozate ale mucoasei proemină uşor pe suprafaţa ei, având culoare cenuşie spălăcită sau verzuie. Zona de necroză pătrunde adânc în submucoasă şi în stratul muscular. La formarea ulceraţiei marginile acesteia devin anfractuoase şi atârnă deasupra fundului. Pe măsura progresării necrozei dimensiunile ulceraţiei se măresc. Amibele se depistează în zona limitrofă dintre ţesuturile necrozate şi cele intacte. Reacţia celulară în peretele intestinului e slab exprimată, însă pe măsura suprapunerii infecţiei secundare ia naştere infiltraţia cu leucocite neutrofile, apare puroiul. Uneori se dezvoltă forma flegmonoasă şi gangrenoasă a colitei. Ulceraţiile profunde se vindecă prin cicatrizare. Boala poate recidiva.

Ganglionii limfatici regionali sunt întrucâtva măriţi, însă amibe în ei nu se depistează, ele localizându-se de obicei în vasele sanguine din peretele intestinal.

Complicaţiile amibiazei se împart în intestinale şi extraintestinale. Din complicaţiile intestinale cele mai periculoase sunt perforaţia ulceraţiei, hemoragia, formarea cicatricelor stenozante după vindecarea ulceraţiilor, dezvoltarea infiltratelor inflamatorii în jurul intestinului lezat, care adesea simulează o tumoare. Din complicaţiile extraintestinale cea mai periculoasă este dezvoltarea abcesului hepatic.

BALANTIDIOZA

Balantidioza este o boală infecţioasă protozoică, caracterizată prin dezvoltarea colitei ulceroase cronice. Rareori se observă leziunea izolată a apendicelui vermicular.

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen al balantidiozei este infuzoria *Balantidium coli*, descrisă de Malmstem în. a.1857. Sursa principală de infecţie sunt porcii, precum şi omul bolnav de balantidioză. Infecţia se transmite prin apa poluată şi prin contact. Afecţiunea se întâlneşte mai des printre crescătorii de porci. Pătrunzând în organismul omului prin gură, balantidiile se concentrează preponderent în cec, rareori în partea distală a intestinului subţire. Înmulţindu-se în lumenul intestinului, ele nu totdeauna provoacă simptome ale bolii. O atare stare este numită *purtător de germeni*. La pătrunderea balantidiilor în mucoasa intestinului, favorizată de hialuronidaza eliminată de ele, se formează ulceraţii caracteristice.

Anatomia patologică. Modificările în balantidioză sunt asemănătoare cu cele din amibiază, însă în balantidioză, care se întâlneşte mult mai rar, afectarea intestinului nu este aşa de pronunţată. Mai întâi are loc lezarea straturilor superficiale ale mucoasei cu formarea eroziunilor. Ulterior, pe măsură ce balantidiile pătrund în submucoasă, se dezvoltă ulceraţii de diferite dimensiuni şi forme, marginile cărora sunt anfractuoase, iar pe fund se văd reziduuri cenuşii-spălăcite de mase necrotice. Balantidiile se depistează de obicei în vecinătatea focarelor de necroză, precum şi în profunzimea mucoasei la distanţă de ulceraţii. Ele pot pătrunde şi în stratul muscular, în lumenul vaselor limfatice şi sanguine. Reacţiile celulare locale în balantidioză sunt slab exprimate, printre celulele infiltratului predomină eozinofile.

Complicaţiile. Cea mai importantă complicaţie a balantidiozei este *perforarea ulceraţiei* cu dezvoltarea peritonitei. Suprapunerea infecţiei secundare la procesul ulceros poate duce la septicopiemie.

ECHINOCOCOZA

Echinococoza (din grec. *echinos* – arici, *kokkos* – grăunte) este o helmintiază din grupul cestodozelor, caracterizată prin formarea chisturilor hidatice în diferite organe.

Etiologia, epidemiologia şi patogenia. Cea mai mare importanţă în patologia omului şi animalelor o au *Echinococcus granulosus*, care cauzează *forma hidatică* a echinococozei, Echinococcus *multilocularis*, care provoacă *forma alveolară* a echinococozei sau *alveococoza*. Incidenţa echinococozei hidatice este mai mare decât a alveococozei.

În rol important în dezvoltarea echinococozei hidatice la om revine gazdei definitive a cestodului sexual matur: în natură – animalelor carnivore (lupii, şacalii etc.), în centrele civilizate – câinilor. La ei parazitul populează intestinul. Larva alveo-

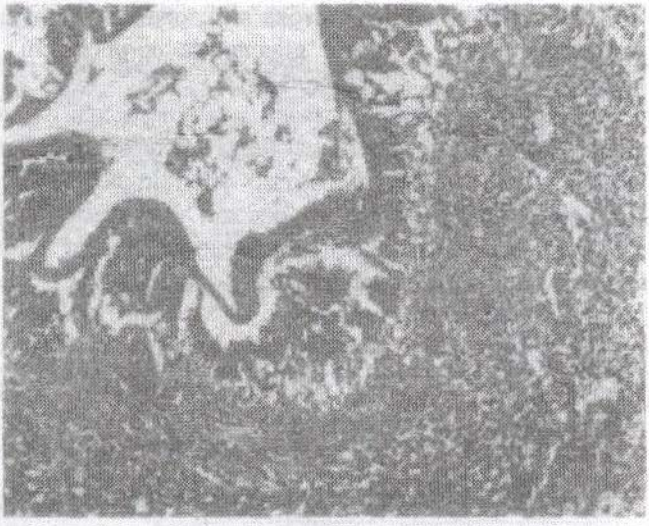


Fig.289. Alveococoză. Masele necrotice conţin vezicule echinococice, circumscrise de o zonă de inflamaţie productivă.

cocului, care se deosebeşte de larva echinococului hidatic, se întâlneşte la rozătoare şi la om. Vânatul şi păşunatul vitelor pe păşunile infectate de fecalele animalelor de pradă contaminate, duce la contaminarea vitelor (vaci, cerbi etc.), care se hrănesc cu iarbă infectată, şi a câinilor hrăniţi cu organele interne ale animalelor sălbatice ucise. Astfel apar focare mixte de infectare. Contaminarea omului are loc în focarele de infectare la un contact nemijlocit cu câinii contaminaţi, la prelucrarea animalelor sacrificate afectate, la folosirea apelor naturale infectate. Trebuie de menţionat, că alveococoza se caracterizează printr-o anumită patologie geografică. Focare de alveococoză se întâlnesc în unele ţări din Europa.

Anatomia patologică. În *echinococoza hidatică* în organe apar vezicule (sau numai o hidatidă) de dimensiuni diferite (de la mărimea unei nuci până la mărimea capului unui om matur). Ele au înveliş chitinos stratificat albicios şi sunt umplute cu un

lichid incolor transparent, lipsit de proteină, dar care conţine acid succinic. Din stratul intern germinativ al hidatidei apar vezicule-fiice cu scolexe, care umplu camera veziculei-mamă *(chist hidatic unilocular)*. Ţesutul organului, în care se dezvoltă chistul hidatic unilocular, este supus atrofiei. În jurul veziculei se formează o capsulă din ţesut conjunctiv. În capsulă se pun în evidenţă vase cu pereţii îngroşaţi şi focare de infiltraţie celulară cu un amestec de eozinofile. În sectoarele capsulei aflate în nemijlocita apropiere a învelişului de chitină, apar celule gigante de corpi străini, care fagocitează elementele acestui înveliş. Vezicula echinococică se localizează de obicei, în ficat, plămâni, rinichi, mai rar – în alte organe.

În *alveococoză* oncosferele servesc ca sursă de dezvoltare simultană a câtorva vezicule, în jurul cărora apar focare de necroză. În veziculele alveococozei se formează excrescenţe ale citoplasmei, iar creşterea veziculelor are loc pe calea înmuguririi în exteriorul şi nu în interiorul veziculei-mamă, la fel ca şi în chistul hidatic unilocular. Astfel în alveococoză se formează noi şi noi vezicule, care pătrund în ţesut, ceea ce duce la distrugerea lui. De aceea alveococul este numit şi *chist hidatic alveolar*. Prin urmare, creşterea alveococului are un caracter infiltrativ şi se aseamănă cu creşterea unei tumori maligne. Substanţele toxice eliminate din vezicule provoacă în ţesuturile circumiacente necroză şi reacţie productivă. Ţesutul de granulaţie conţine multe eozinofile şi celule gigante de corpi străini, care fagocitează membranele veziculelor moarte (fig.289, p.541).

Alveococul ca formă primară se întâlneşte mai frecvent în ficat, unde ocupă un lob întreg, e foarte dens (consistenţă lemnoasă), cu aspect poros pe secţiune cu straturi intermediare de ţesut conjunctiv dens. În centrul nodulului uneori se formează o cavitate de dezintegrare. Alveococul este predispus la *metastazare hematogenă şi limfogenă*. Metastazele hematogene în localizarea primară a alveococului în ficat apar în plămâni, apoi în organele marii circulaţii (rinichi, encefal, inimă etc.) ceea ce face ca alveococul să se manifeste clinic ca o tumoare malignă.

Complicaţiile în echinococoză mai frecvent sunt legate de creşterea veziculei în ficat sau de metastazele alveococului. E posibilă dezvoltarea amiloidozei.

CISTICERCOZA

Cisticercoza reprezintă o helmintiază cronică din grupul cestodozelor, cauzată de cisticercul teniei înarmate *(Taenia solium)*.

Etiologia, epidemiologia, patogenia. Cisticercul este stadiul larval (de fină) al *Taenia solium*. Afecţiunea se dezvoltă la oameni, precum şi la animale (porci, câini, pisici), care servesc drept gazdă intermediară a parazitului şi a stadiului său de fină. Animalele se infectează consumând materiile fecale ale omului, care conţin ouăle helmintului, iar omul se infectează consumând carnea de porc, în care parazitează cisticercul. Dezvoltarea cisticercului într-un parazit matur are loc în intestinul omului. În cazul parazitării cestodului *Taenia solium* în intestinul omului se poate dezvolta cisticercoza. Aceasta are loc atunci când ouăle teniei nimeresc în stomac, unde capsula lor se dizolvă, iar embrionii pătrund prin peretele stomacului în lumenul vaselor şi sunt vehiculaţi cu sângele în diferite ţesuturi şi organe, unde se şi transformă în cisticerci.

Anatomia patologică. Cisticercii se localizează în cele mai diverse organe, dar mai frecvent în encefal, ochi, muşchi, ţesutul celulo-adipos subcutanat. În leptomeningele

bazei creierului se întâlneşte *cisticercul ramificat (racemos)*. Cel mai periculos este cisticercul encefalului şi al ochiului.

La examenul microscopic cisticercul are aspectul unei vezicule de dimensiunea bobului de mazăre. De la peretele lui în interior proemină scolexul cu colet. În jurul cisticercului se dezvoltă o reacţie inflamatorie. Infiltratul conţine limfocite, celule plasmatice, fibroblaşti, eozinofile. Treptat infiltratul este înconjurat de ţesut conjunctiv tânăr, care se maturizează formând o capsulă. În encefal la formarea capsulei iau parte celulele microgliei. Cu timpul cisticercul moare şi se calcifică.

OPISTORHOZA

Opistorhoza este o boală a omului şi a mamiferelor din grupul trematodozelor. Prima descriere a morfologiei opistorhozei aparţine morfopatologului rus K.N. Vinogradov (1891).

Etiologia, epidemiologia, patogenia. Pentru om cel mai mare pericol îl prezintă infectarea cu *Opistorchia felineus* (distomul pisicii sau distomul siberian). Omul şi animalele carnivore, contaminate de opistorhoză, sunt sursa de infectare pentru molusca din genul *Bithynia*, care înghite ouăle parazitului, nimerite în apă cu fecalele oamenilor bolnavi şi ale animalelor. În organismul bitiniei se înmulţesc stadiile larvale

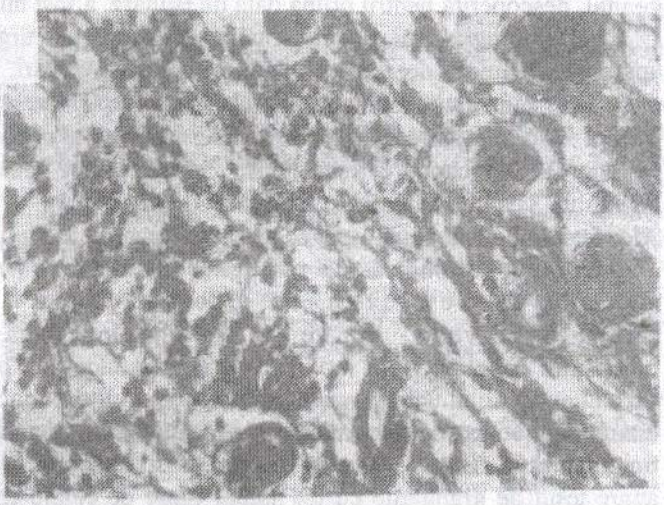


Fig. 290. Schistosomiază urinară. Ouăle parazitului în granulomul schistosomiazic.

ale helmintului, ce finalizează prin ieşirea în apă a cercarilor, care pătrund prin pielea peştilor în ţesutul celuloadipos subcutanat şi în muşchii acestora, transformându-se aici în metacercari. Infectarea cu opistorhoză a omului şi a mamiferelor se produce la întrebuinţarea în alimentaţie a peştelui crud ce conţine larvele helmintului (metacercari). Mediul optimal de existenţă pentru distom îl constituie căile biliare.

Anatomia patologică. Modificările principale apar în căile biliare şi în parenchimul hepatic. În ductulii biliari intrahepatici, unde se află un număr mare de paraziţi, se dezvoltă un proces inflamator – *colangită*. Pereţii ductulilor sunt infiltraţi cu elemente limfoide, celule plasmatice, eozinofile. Epiteliul formează proliferări reactive cu apariţia structurilor glandulare în stratul subepitelial. În consecinţă se dezvoltă scleroza pereţilor ductulilor şi scleroza periductală. În

parenchimul hepatic apar focare de necroză, substituite prin țesut conjunctiv proliferant. În peretele veziculei biliare de asemenea apare inflamația – *colecistita.*

În p a n c r e a s se observă lărgirea canalelor excretoare, în care se constată aglomerări de helminți, hiperplazia mucoasei, infiltrate inflamatorii în peretele canalelor și în stroma glandei – *pancreatita.*

Complicațiile. Asocierea infecției secundare a căilor biliare duce la dezvoltarea *colangitei și colangiolitei purulente.* În evoluția de lungă durată a opistorhozei e posibilă c i r o z a h e p a t i c ă . Proliferarea îndelungată și pervertită a epiteliului căilor biliare poate duce uneori la dezvoltarea *carcinomului colangiocelular al ficatului.*

SCHISTOSOMIAZA

Schistosomiaza este o helmintiază cronică, cauzată de trematodele din genul *Schistosoma,* ce afectează preponderent aparatul uro-genital și intestinul.

Etiologia. Agentul patogen al acestei helmintiaze la om este *Schistosoma haematobium* (schistosomiaza uro-genitală), *Schistosoma mansoni* (schistosomiaza intestinală) și Schistosoma japonicum (schistosomiaza japoneză cu fenomene de alergie, dezvoltarea colitei, hepatitei, cirozei hepatice). Schistosomiaza aparatului uro-genital, descoperită pentru prima dată de Bilharz, a fost numită *bilharzioză.*

Epidemiologia și patogenia. Ouăle parazitului parcurg în organismul moluștelor de apă dulce ciclul de dezvoltare până la stadiul de cercari, care se și incorporează prin piele în organismul omului. Cercarele foarte repede se maturizează transformându-se în schistosomuli, care pătrund în venele periferice, unde se formează indivizi sexual maturi. După fecundare femelele se îndreaptă spre locul de trai preferat: în venele bazinului, venele mezenterice și hemoroidale, precum și în peretele intestinului gros. Aici femelele depun ouă, ceea ce provoacă lezarea țesutului.

Anatomia patologică. Cel mai des se întâlnește *schistosomiaza urinară,* în care se afectează v e z i c a u r i n a r ă. În perioada precoce a bolii în straturile superficiale ale mucoasei vezicii urinare se dezvoltă inflamația, hemoragiile, descuamarea învelișului epitelial. Apoi modificările se răspândesc și pe straturile mai profunde ale peretelui. În submucoasă ouăle schistosomului sunt înconjurate de infiltrate leucocitare, care se extind pe toată grosimea mucoasei, generând formarea ulcerațiilor. Cu timpul reacția tisulară exsudativă este substituită prin cea productivă, în jurul ouălor apare țesut de granulație cu un număr mare de celule epitelioide, astfel formându-se *granulomul schistosomiazic* (fig.290, p.543). Procesul capătă o evoluție cronică, ce sfârșește cu scleroza și deformarea peretelui vezicii. Ouăle moarte se calcifică. Răspândirea parazitului în venele micului bazin duce la apariția focarelor de leziuni în p r o s t a t ă, e p i d i d i m. În caz de vindecare lentă a ulcerațiilor din vezica urinară e posibilă dezvoltarea *cancerului* în ea.

În *schistosomiaza intestinală* în intestinul gros se dezvoltă aceleași modificări inflamatorii *(colita schistosomiazică),* care sfârșesc cu scleroza peretelui intestinului. Sunt înregistrate cazuri de *apendicită schistosomiazică.*

E posibilă p r o g r e s a r e a h e m a t o g e n ă a procesului: paraziții sunt vehiculați în ficat, plămâni, encefal și pe locul incorporării lor apar infiltrate inflamatorii, se formează țesut de granulație (granuloame), se dezvoltă scleroza.

BOLI DE COPII

PATOLOGIA PRENATALĂ

NOŢIUNE DE PERIODIZARE ŞI LEGITĂŢILE PROGENEZEI ŞI KIMATOGENEZEI

Noţiunea de "patologie prenatală (antenatală)" include toate procesele patologice şi stările embrionului uman, începând cu fecundarea şi terminând cu naşterea copilului. Perioada prenatală a omului corespunde cu durata sarcinii – 280 de zile, sau 40 de săptămâni, după care urmează naşterea.

Ştiinţa despre patologia intrauterină (monstruozităţi şi vicii de dezvoltare) a apărut foarte demult. În medicina arabă din secolele XI, XII şi XIII erau deja cunoscute diferite malformaţiuni congenitale, despre care Ambroise Pare (1510 – 1590) a scris o carte. Dar studierea ştiinţifică a acestei probleme a început abia la începutul secolului XX (Schwalbe). Majoritatea savanţilor considerau, că o importanţă primordială în dezvoltarea malformaţiilor congenitale la om o are ereditatea. Înţelegerea influenţei factorilor mediului extern în formarea viciilor de dezvoltare a fost favorizată de descoperirea oftalmologului australian Gregg, care în a. 1951 a publicat datele sale despre rolul virusului rubeolei în apariţia malformaţiilor congenitale multiple la om. El a arătat, că la îmbolnăvirea mamei de rubeolă în primul trimestru al sarcinii la 12 % de copii se dezvoltă malformaţii congenitale şi în 7,2 % de cazuri se nasc feţi morţi, în al doilea trimestru – corespunzător 3,8 şi 4,6 % , în ultimul trimestru al sarcinii vicii de dezvoltare la făt nu apar, iar mortinatalitatea are loc în 1,7 % de cazuri. Astfel s-au pus bazele învăţăturii despre posibilitatea apariţiei la om a viciilor de dezvoltare, condiţionate de acţiunea factorilor exogeni şi s-au confirmat datele despre importanţa fundamentală a intervalului de timp, în care aceşti factori acţionează asupra embrionului.

Actualmente patologia prenatală a omului constituie o problemă, importanţa căreia în medicină poate fi comparată cu cea a afecţiunilor cardiovasculare, tumorilor şi bolilor psihice.

De la maturizarea celulei sexuale (gametului) până la naşterea fătului matur se disting două perioade – perioada progenezei şi perioada kimatogenezei (din grec. *kyema* – embrion) (fig.291, p.546). Perioada p r o g e n e z e i durează de la maturizarea gameţilor (ovulului şi spermatozoidului) până la fecundare. În această perioadă pot apărea patologii ale gameţilor – gametopatii. În dependenţă de structurile aparatului ereditar în care s-a produs mutaţia, se disting mutaţii genice, cromozomiale şi genomice. Afecţiunile ereditare, inclusiv şi viciile de dezvoltare, pot rezulta din mutaţiile gameţilor părinţilor copilului (mutaţii spontane) sau ai strămoşilor lui îndepărtaţi (mutaţii moştenite).

Perioada de k i m a t o g e n e z ă, ce începe din momentul fecundării şi formării zigotului şi se încheie cu naşterea, se împarte în trei perioade. Prima perioadă – b l a-

s t o g e n e z a – durează din momentul fecundării şi până în a 15 zi de sarcină, când are loc segmentarea oului, finalizată cu separarea embrio- şi trofoblastului. Perioada a doua – e m b r i o g e n e z a – cuprinde intervalul de timp dintre a 16-a şi a 75-a zi de sarcină, când se desfăşoară organogeneza de bază şi se formează amnionul şi

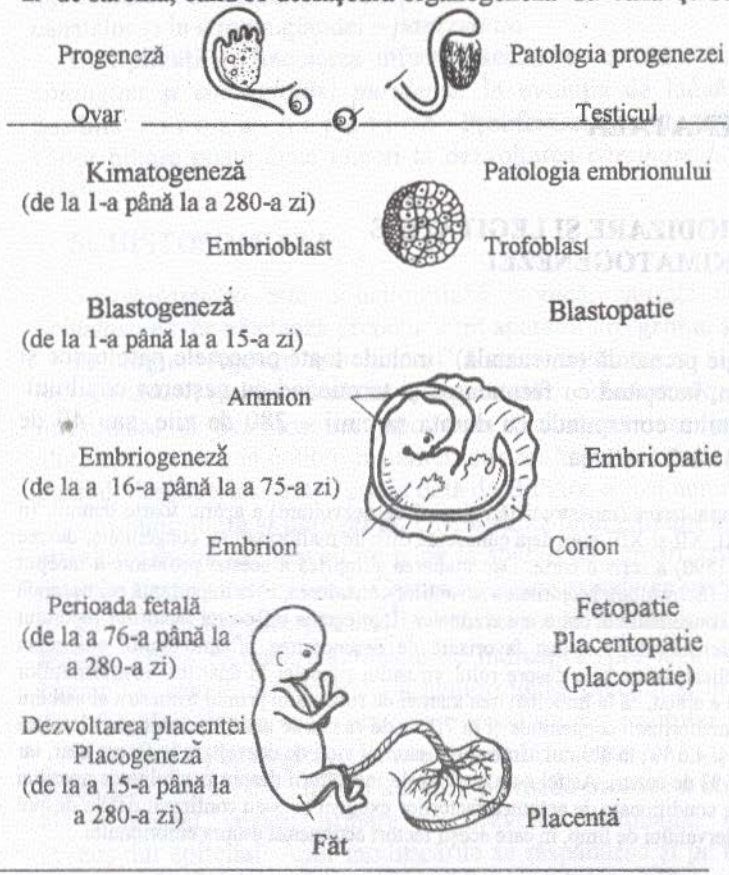


Fig.291. Kimatogeneza şi varietăţile patologiei embrionului. În stânga-progeneza şi kimatogeneza normală; în dreapta – patologia progenezei şi kimatogenezei (după Gertler).

corionul. În perioada a treia – f e t o g e n e z a – ce cuprinde intervalul de timp de la a 76-a până la a 280-a zi, se produce diferenţierea şi maturizarea ţesuturilor fătului, formarea placentei şi se încheie cu naşterea fătului. Perioada de fetogeneză se împarte la rândul său în perioada fetală precoce (de la a 76-a până la 180-a zi), spre finele căreia fătul imatur devine viabil, şi perioada fetală tardivă (de la a 181-a până la a 280-a zi), când se încheie maturizarea fătului cu îmbătrânirea concomitentă a placentei. Patologia perioadei de kimatogeneză în ansamblu se numeşte kimatopatie.

Corespunzător perioadelor de kimatogeneză se disting: b l a s t o p a t i a, e m b r i o p a t i a, f e t o p a t i a p r e c o c e ş i t a r d i v ă[1].

Etiologia. După descoperirea embriopatiei rubeolare s-au aprofundat cunoştinţele despre acţiunea factorilor exogeni, care provoacă kimatopatii. Acest fapt a fost confirmat prin numeroase cercetări experimentale.

Conform datelor contemporane, 20 % de vicii de dezvoltare (patologia de bază a perioadei de kimatogeneză) sunt legate de mutaţii genice, 10 % – de a b e r a ţ i i c r o m o z o m i a l e, 3-4 % – de influenţa factorilor exogeni, peste 60 % au o etiologie n e e l u c i d a t ă. Se presupune, că în patologia embrionului predomină etiologia polifactorială, adică are loc îmbinarea factorilor ereditari şi exogeni.

Dintre f a c t o r i i e x o g e n i, capabili să provoace kimatopatiile la om, fac parte virusurile şi alte microorganisme, şi anume virusul rubeolei, imunodeficienţei umane (HIV), rugeolei, varicelei, herpes simplex, hepatitei, precum şi micoplasmoza, listerela, treponema, toxoplasma, rareori micobacteria tuberculozei ş.a. În afară de factorii infecţioşi kimatopatiile pot fi condiţionate de acţiunea energiei radiante (raze – γ), radiaţiei ionizante, unor preparate medicamentoase – talidomidă, hidantoină, fenitoină, remedii citostatice, hormoni, vitamine (în special vitamina D), chininei ş.a. alcoolului, hipoxiei de diferită geneză, bolilor endocrine la mame – diabetul zaharat, guşa tireotoxică. Folosirea alcoolului în timpul sarcinii duce la dezvoltarea e m b r i o p a t i e i a l c o o l i c e, care se caracterizează prin hipoplazie generalizată, prematuritate moderată, microcefalie însoţită de ptoză palpebrală, epicant, microgenie. Rareori se întâlnesc malformaţii congenitale ale cordului.

Actualmente în legătură cu noile metode de tratament au căpătat o importanţă deosebită *feto-* şi *embriopatiile diabetice* şi *tireotoxice*. Până la aplicarea tratamentului cu insulină sarcina la femeile care sufereau de diabet zaharat se întâlnea rar. În prezent capacitatea de procreare la aceste femei e ca şi la cele sănătoase. Însă la copiii, mamele cărora sunt bolnave de diabet zaharat, viciile de dezvoltare se întâlnesc mai frecvent. E m b r i o p a t i i d i a b e t i c e sunt viciile de dezvoltare ale scheletului, sistemelor cardio-vascular, nervos central şi urogenital. *Fetopatia diabetică* se manifestă prin prematuritate sau prin naşterea unui făt gigant cu aspect cuşingoid. În hiper- şi hipotiroidie se observă o predispunere la avort. Printre viciile de dezvoltare în caz de tireotoxicoză predomină anencefalia, malformaţiile cordului, hipotiroidiile cu arieraţie mintală – aşa-numitele *embriofetopatii tireotoxice*.

Patogenia. Studierea mecanismului dezvoltării kimatopatiei prezintă unele dificultăţi întrucât în proces sunt antrenate două obiecte biologice – mama şi embrionul, legătura dintre care se înfăptuieşte printr-un organ de barieră – placentă.

P r i m a l e g i t a t e, proprie patologiei perioadei intrauterine în orice acţiune patogenă, este dereglarea inevitabilă a dezvoltării normale a embrionului. De aceea, pentru a înţelege patogenia patologiei prenatale o mare importanţă are studierea reactivităţii embrionului în diferite perioade ale kimatogenezei, deoarece principala funcţie vitală a embrionului este procesul continuu de morfogeneză, asupra căruia se şi reflectă, în primul rând, acţiunea factorilor patogeni.

[1] Într-un sens mai restrâns al cuvântului la blasto-, embrio- şi fetopatii se referă doar afecţiunile embrionului, condiţionate de factori exogeni.

Dereglarea procesului de morfogeneză se numeşte *disontogeneză*. În diferite perioade ale kimatogenezei dereglările ontogenezei se instalează la diferite niveluri – de la dereglări grave în dezvoltarea embrionului, incompatibile cu viaţa în etapele precoce de dezvoltare ale lui, până la dereglarea ultrastructurilor fine ale celulelor şi ţesuturilor în etapele tardive. Pe măsura maturizării embrionul îşi dezvoltă treptat capacitatea de a reacţiona la diverse acţiuni patogene nu numai prin dereglarea morfogenezei, dar şi prin instalarea proceselor patologice reactive – alterare, regenerare completă şi incompletă a ţesuturilor, inflamaţie, modificări imunomorfologice şi compensatoare-adaptative.

A d o u a l e g i t a t e, caracteristică patologiei perioadelor tardive ale kimatogenezei, este combinarea dereglării morfogenezei cu alte procese patologice, de exemplu, a malformaţiunilor cordului cu hiperplazia ţesuturilor mezenchimale, malformaţiilor encefalului cu prezenţa necrozelor, hemoragiilor ş.a.

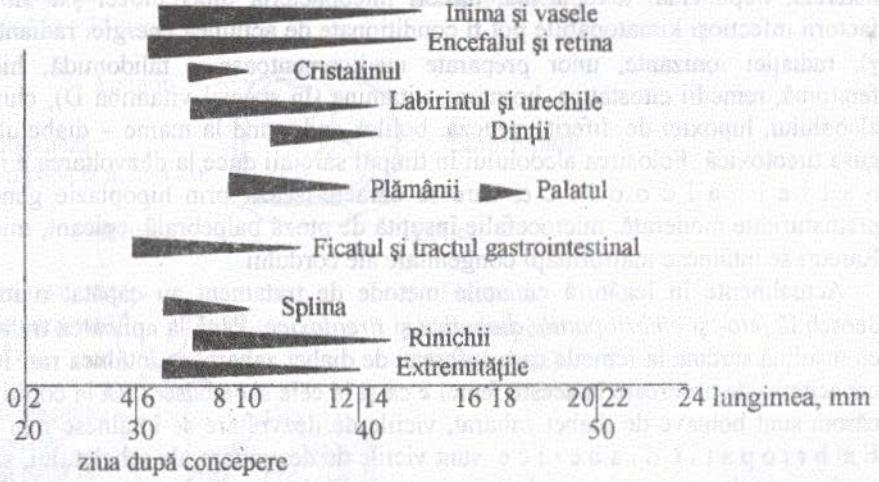


Fig.292. Reprezentarea grafică a perioadei de terminaţie teratogenă pentru unele organe şi părţi ale corpului (după Gertler).

A t r e i a l e g i t a t e, ce determină patogenia oricărei perioade a kimatogenezei şi are o mare importanţă în dezvoltarea unor sau altor stări patologice ale embrionului este perioada de dezvoltare în care acţionează asupra acestuia agentul patogen.

Astfel, în perioada blastogenezei la orice acţiune embrionul răspunde prin dereglarea implantării oului fecundat sau a dezvoltării embrio- şi trofoblastului. În perioada embriogenezei, când are loc morfogeneza de bază a organelor interne şi ale părţilor corpului embrionului, aproape orice leziune conduce la dezvoltarea unei sau altei malformaţiuni congenitale sau la moartea embrionului.

În perioada fetogenezei, când are loc diferenţierea tisulară a organelor, apar vicii la nivel tisular.

Moartea prenatală a embrionului poate survine în diferite perioade ale vieţii lui intrauterine. Pentru embrionul mamiferelor şi al omului astfel de perioade de sensibilitate sporită faţă de agenţii patogeni sunt implantarea oului fecundat în mucoasa uterului, care corespunde cu primele 14 zile de dezvoltare intrauterină, şi placentarea – începutul formării placentei, care corespunde cu a 3 – 6 săptămână de

dezvoltare intrauterină. Aceste două perioade de sensibilitate sporită a embrionului la acțiunea factorilor nocivi sunt numite prima și a doua perioadă critică.

Factorii care provoacă vicii de dezvoltare se numesc teratogeni (din grec. *teratos* – malformație, monstruozitate). S-a constatat, că diferiți agenți teratogeni, în dependență de timpul când acționează asupra embrionului, pot condiționa același viciu de dezvoltare: de exemplu, acțiunea energiei radiante și a chininei în a treia săptămână de dezvoltare intrauterină provoacă dereglarea formării tubului neural al embrionului.

Totodată, același agent teratogen acționând în diferite perioade ale embriogenezei poate provoca diferite vicii de dezvoltare.

În cazul lezării embrionului de către virusul rubeolei apare embriopatia rubeolară (sindromul Gregg) care se manifestă prin vicii de dezvoltare ale ochilor, cordului, encefalului, primordiilor dentare și urechii interne. Totodată, viciile de dezvoltare ale ochilor (cataracta, microftalmia ș.a.) apar în cazurile, când mama suferă de rubeolă în ultima decadă a primei luni de sarcină sau în primele două decade ale celei de a doua luni de sarcină, viciile de dezvoltare ale encefalului (microcefalia) – pe parcursul celei de a doua luni, urechii medii – în a treia decadă a lunii a doua și în prima decadă a celei de-a treia luni de sarcină.

Pentru fiecare organ există o anumită perioadă de timp, în decursul căreia acțiunea agentului teratogen provoacă apariția viciului de dezvoltare în el. Această perioadă de timp se numește perioada de terminație teratogenă (din lat. *teratos* – malformație, monstruozitate și *terminus* – limită, graniță), adică termen maximal, în timpul căruia factorul teratogen poate provoca o malformație congenitală (fig.292, p.548). Cu ajutorul datelor embriologiei se pot stabili termenii apariției viciului de dezvoltare și elabora așa-numitele calendare teratologice pentru viciile de dezvoltare ale diferitelor organe. Conform datelor teratologiei experimentale, cu cât e mai înaltă activitatea mitotică a țesuturilor în curs de dezvoltare, cu atât ele sunt mai sensibile la acțiunea agentului patogen.

S-a constatat, că agentul patogen poate manifesta o afinitate mai mică sau mai mare față de unele primordii tisulare, fapt care determină fiecărui agent patogen trăsături specifice.

Astfel, în Germania și alte țări între anii 1957 – 1964 a avut loc așa-numita catastrofă talidomidică. Talidomida se folosea în calitate de substanță sedativă (somnifer). S-a constatat, că dozele mici ale acestui preparat sunt periculoase pentru embrionul uman. La multe din femeile care au folosit talidomida în a II lună de sarcină s-au născut copii cu vicii de dezvoltare grave ale extremităților – amelie, focomelie. În 40 % de cazuri au fost lezate extremitățile superioare, în 10% – inferioare, în 20% – extremitățile superioare și inferioare, organele auzului și văzului (datele a. 1961 și 1962). După datele a. 1964 în 45% de cazuri embriopatiile talidomidice evoluau cu vicii de dezvoltare ale organelor interne; deci talidomida manifestă un tropism deosebit față de primordiile în curs de dezvoltare ale extremităților.

S-a constatat, că la embrion pe lângă dereglarea morfogenezei poate avea loc resorbția țesuturilor necrozate, edemul țesuturilor, hemoragii, iar la sfârșitul embriogenezei – chiar și regenerarea incompletă cu formarea cicatricelor.

Necroza primordiilor tisulare se observă și în morfogeneza normală, la contopirea unor primordii, formarea cavităților în ele, resorbția membranelor (faringiană, cloacală) ș.a. Însă procesul de mortificare fiziologică a celulelor se deosebește de necrozele patologice după volum și caracter, mai mult ca atât el nu este însoțit de cicatrizare, și, principalul, nu duce la dereglarea proceselor de formare. Cicatrizarea necrozelor vaste ale țesuturilor embrionului apare, probabil, în embriopatiile condiționate de acțiunea agenților exogeni. În viciile de dezvoltare genotipice primordiile organelor nu se lizează, înregistrându-se doar o inhibare a proceselor de diferențiere a primordiilor.

În majoritatea cazurilor morfologia viciului de dezvoltare e nespecifică, de aceea e imposibil de a deosebi după aspectul exterior un viciu genotipic de o fenocopie[1]. Principala manifestare a patologiei perioadei embrionare este disontogeneza sub formă de vicii de dezvoltare congenitală a organelor sau părților corpului embrionului.

Către perioada fetală organogeneza de bază se încheie și are loc creșterea și diferențierea țesuturilor fătului.

În perioada fetală precoce continuă organogeneza emisferelor cerebrale și a organului central al imunogenezei – timusul, de aceea în această perioadă pot apărea vicii de dezvoltare ale encefalului și întârzierea în dezvoltarea timusului.

Pe lângă disontogeneză la făt se pot întâlni și alte procese patologice, deoarece capacitățile lui reactive în comparație cu embrionul sporesc. La făt se observă modificări alterative, inflamație redusă (vezi *Inflamații*), modificări imunomorfologice (vezi *Procese imunopatologice*), dereglări ale circulației sanguine și limfatice, hiperplazie și regenerare. Astfel în perioada fetală se observă boli asemănătoare cu afecțiunile perioadei extrauterine. Pentru afecțiunile fătului – fetopatii – sunt caracteristice următoarele particularități.

1. În perioada fetală orice formă nozologică e însoțită de dereglarea ontogenezei la nivel tisular. Astfel pot apărea coraportul anormal al țesuturilor organelor sau retența maturizării lor. De exemplu, în *megaduodenum, megacolon* are loc dezvoltarea excesivă a țesutului muscular din peretele intestinal în lipsa unui aparat nervos bine dezvoltat, se observă retenția maturizării rinichilor în care predomină glomerulii de tip embrionar (fig. 293, p.551) etc.
2. În fetopatiile infecțioase totdeauna se observă o lezare generalizată a țesuturilor și organelor fătului. E tipică prezența unor focare de inflamație preponderent alterativă în organele parenchimatoase, sau a granulomatozei generalizate (de exemplu, în sifilisul congenital, listerioză).
3. Se dezvoltă de regulă un sindrom hemoragic manifest cu erupție peteșială pe piele, mucoase, hemoragii în organele interne.
4. Se observă retenția involuției și proliferarea excesivă a celulelor în focarele de hematopoieză extramedulară cu apariția lor în afara organelor hematopoietice facultative. Focarele de hematopoieză extramedulară la fătul matur sănătos în momentul nașterii trebuie să se reducă.
5. Procesele de hipertrofie și regenerare evoluează cu predominarea hiperplaziei țesuturilor mezenchimale, ceea ce duce la dezvoltarea excesivă a țesutului conjunctiv (de exemplu, în căile urinare în *megaureter* cu o reducere concomitentă a fibrelor musculare; în mucoviscidoză – în pancreas; în fibroelastoza cordului – cu dezvoltarea excesivă a țesutului elastic și fibros în endocard etc.).

Patogenia particularităților enumerate ale afecțiunilor fătului e strâns legată de imaturitatea structurală și funcțională a țesuturilor lui și a organelor, care reglează funcțiile lor. De aceea particularitățile enumerate ale afecțiunilor perioadei fetale impun separarea lor într-un grup special de fetopatii.

---

[1] Fenocopie – viciu de dezvoltare apărut sub influența agenților exogeni, identic din punct de vedere morfologic cu un viciu genotipic.

AFECŢIUNILE PROGENEZEI ŞI KIMATOGENEZEI

GAMETOPATIILE

Gametopatiile sunt reprezentate de patologia gameţilor. Din ele fac parte orice leziuni ale ovulului şi spermatozoidului, începând cu perioada ovo- şi spermatogenezei şi terminând cu fecundarea. Noţiunea de "gametopatii" include toate felurile de leziuni ale gametului masculin şi feminin: mutaţiile genelor şi apariţia afecţiunilor ereditare şi a viciilor de dezvoltare moştenite, aberaţiile cromozomiale cu apariţia afecţiunilor cromozomiale, mutaţiile genomice – modificarea numărului de cromozomi în gamet, care condiţionează, de regulă, avort spontan sau afecţiune cromozomială. Trebuie de menţionat, că nu numai leziunile grave ale nucleului, dar şi cele ale citoplasmei gametului pot cauza pieirea lor cu dezvoltarea sterilităţii sau avortului spontan şi avortonului.Din cele spuse urmează, că gametopatiile reprezintă unul din factorii letalităţii intrauterine, care nu poate fi înregistrat cu precizie.

Fig. 293. Glomeruli de tip embrionar în stratul cortical al rinichiului la un băieţel de 7 zile.

În cazul leziunii nucleului gametului se pot produce schimbări în aparatul genetic. Modificările genelor, mutaţiile lor se fixează în generaţiile celulare ulterioare. Gameţii sunt purtătorii genelor, moştenite de la toţi strămoşii îndepărtaţi. De aceea noţiunea de gametopatii include nu numai leziunile gameţilor părinţilor, dar şi ale strămoşilor mai îndepărtaţi ai probandului. Gametul cu un defect al genei sau genelor poate fi sursa viciilor ereditare sau a afecţiunilor, care se manifestă în diferite etape ale dezvoltării intra- şi extrauterine.

Viciile şi afecţiunile genice se moştenesc după tipul *autozom-recesiv şi autozom – dominant* sau gena mutantă poate fi *cuplată cu cromozomul sexual X*. La moştenirea după tipul autozom-recesiv viciul la propand apare numai dacă gena mutantă a fost moştenită şi de la tată, şi de la mamă. Părinţii probandului pot fi doar purtători heterozigoţi ai genei mutante. În moştenirea după tipul autozom-dominant gena mutantă se transmite de la tată sau de la mamă, care suferă de un viciu analog.

Viciile, genele cărora sunt localizate în cromozomul X, se pot moşteni după tipul recesiv sau dominant. Viciile cuplate cu cromozomul X, care se moştenesc după tipul recesiv, se observă, de regulă, la

băieţei, deoarece unicul lor cromozom X e lezat. Gena mutantă este transmisă de mamă, practic sănătoasă. Doar în cazul când tatăl e bolnav, iar mama e purtătoare de genă mutantă purtător al viciului poate fi fetiţa.

Pe lângă leziunile locale ale aparatului genetic al nucleului gametului ca urmare a mutaţiilor genelor, în perioada gametogenezei pot surveni mutaţii ale cromozomilor sub aspect numeric şi structural. Mutaţiile cromozomilor au fost numite *aberaţii cromozomiale*. Ele apar de cele mai multe ori în timpul diviziunii reducţionale a gameţilor. Consecinţă a acestora sunt afecţiunile cromozomiale, care în majoritatea cazurilor totuşi nu se moştenesc, deoarece purtătorii lor mor în copilărie sau sunt sterili.

Exemple tipice de afecţiuni cromozomiale sunt *boala Down* (trizomia după perechea 21 de autozomi), *sindromul Patau* (trizomia după perechile 13 – 15 de autozomi), *sindromul Şereşevski-Turner* (monozomia cromozomului sexual – 45 XO) ş.a.

Cel mai des se întâlneşte *Boala Down*, care se observă la nou-născuţi în raport de 1:600, 1:700. Clinic la aceşti copii de la naştere se observă o întârziere a dezvoltării mintale şi fizice. Bolnavii au aspect exterior tipic – ochi oblici, nas în şa, boltă palatină înaltă, amplasare joasă a pavilioanelor mici ale urechilor, hipotonie musculară pronunţată. Copiii deseori mor de boli intercurente. La majoritatea dintre ei se constată vicii de dezvoltare ale cordului şi vaselor magistrale (tetrada Fallot ş.a.), rareori – vicii de dezvoltare ale aparatului digestiv şi urogenital. La aceşti copii se observă hipoplazia emisferelor cerebrale, îndeosebi a lobilor frontali cu retenţia diferenţierii neuronilor, dereglarea proceselor de mielinizare, arhitectoniei vaselor sanguine ale encefalului.

Sindromul Patau printre nou-născuţi şi născuţi-morţi are o frecvenţă de 1 la 5149 de naşteri. Sunt caracteristice hipoplazia generalizată, anomaliile craniului şi feţei – frunte joasă înclinată, fante palpebrale înguste, rădăcina turtită şi lată a nasului, hipotelorismul, "defectele scalpului", amplasarea joasă a pavilioanelor deformate ale urechilor, e tipică fisura labio-palatină. Se observă polidactilie şi poziţia flexoră a mâinilor, microftalmie, coloboma şi opacifierea corneii. Din partea encefalului se observă microcefalie, arinencefalie (lipsa rinencefalului), aplazia sau hipoplazia vermisului cerebelar ş.a. Se constată de asemenea malformaţii congenitale ale cordului, organelor digestive, sistemului urogenital ş.a.. Copiii sunt neviabili.

BLASTOPATIILE

Blastopatia este patologia blastocistului, care apare în perioada nidării şi segmentării în primele 15 zile din momentul fecundării până la separarea embrio- şi trofoblastului.

Etiologia şi patogenia. Cauzele blastopatiei de cele mai multe ori sunt aberaţiile cromozomiale în combinaţie cu acţiunea mediului (boli endocrine la mame, hipoxie ş.a.). Patogenia depinde de genul leziunii blastocistului. De exemplu, patogenia monstruozităţilor bigemilare e condiţionată de apariţia în timpul segmentării a două sau mai multe centre independente de creştere. Se presupune, că dacă aceste centre sunt izolate unul de altul, atunci se dezvoltă doi gemeni univitelini independenţi, dezvoltarea normală a cărora nu trebuie considerată drept blastopatie. Dacă centrele de creştere sunt situate în imediata apropiere şi au o zonă intermediară comună pentru ambii gemeni, atunci se dezvoltă doi *gemeni concrescuţi*. În ambele cazuri e posibilă dezvoltarea gemenilor s i m e t r i c i şi a s i m e t r i c i.

Morfologia blastopatiilor e diversă. Din ele fac parte dereglările implantării blastocistului, şi anume sarcina ectopică, implantarea superficială sau foarte adâncă a blastocistului în endometru, dereglarea orientării embrioblastului ce se formează în blastocist faţă de endometru, aplazia sau moartea embrioblastului cu formarea unui sac embrionar gol, anomaliile de dezvoltare ale întregului embrion, unele anomalii solitare, monstruozităţile bigemilare şi, în sfârşit, aplazia sau hipoplazia trofoblastului ce se formează – a amniosului, pedunculului amniotic, sacului vitelin. *Implantarea superficială* sau extrem de *adâncă a blastocistului* conduce la anomalii de dezvoltare a formei, localizării, precum şi la concrescenţa placentei *(Placenta accreta)* (vezi mai jos), care pot provoca moartea fătului în timpul naşterii. Dereglarea orientării embrioblastului în caz de inversie topografică completă se încheie cu moartea embrioblastului. În caz de inversie incompletă se observă anomalii din partea cordonului ombilical (vezi mai jos), care pot provoca moartea fătului în timpul naşterii. *Sacii embrionari goi* reprezintă nişte blastocisturi, care nu conţin embrioblast sau includ rămăşiţele acestuia. Uneori în ei pot fi găsite membranele amniotice, cordonul ombilical, sacul vitelin.

Patologia dezvoltării întregului embrion este o dereglare gravă, incompatibilă cu viaţa.

Viciile de dezvoltare solitare şi multiple, care apar în perioada blastulei (în primele 8 – 12 săptămâni), se observă la 14,3 – 22,9 % din toţi embrionii avortaţi spontan. Totodată în 46,2 % de cazuri ele sunt însoţite de anomaliile placentei. Astfel de combinare provoacă adesea moartea embrionului.

Monstruozităţile bigemilare se întâlnesc sub formă de gemeni concrescuţi; dacă aceştia constau din componenţi simetrici de o dezvoltare egală se numesc *diplopagus* (*diplopagus* din grec. *diplos* –dublu, *pagus* –a uni), dacă, însă au o dezvoltare asimetrică – *heteropagus* (*heteropagus* din grec. *heteros* – altul); gemenul rudimentar, aflat în dependenţă de altul, dezvoltat, se numeşte parazit. Pentru desemnarea localizării concreşterii gemenilor la denumirea anatomică a locului de concreştere se adaugă cuvântul pagus: de exemplu, concreşterea în regiunea capului se numeşte craniopagus, în regiunea toracală – toracopagus, în regiunea pelviană – ischiopagus ş.a.

Monstruozităţile bigemilare sunt însoţite de neviabilitate. În cazuri rare astfel de gemeni au o durată considerabilă de viaţă, ajungând până la vârstă adultă. În caz de concrescenţă uşoară în limita ţesuturilor moi e posibilă corecţia chirurgicală.

EMBRIOPATIILE

Embriopatia este patologia perioadei embrionare de la a 16-a până la a 75-a zi de sarcină inclusiv, răstimp în care se încheie organogeneza de bază şi se formează amniosul şi corionul. Principalele forme de embriopatii sunt viciile congenitale de dezvoltare.

Se numesc vicii congenitale de dezvoltare modificările persistente ale organului, unei părţi a corpului sau întregului organism, care diferă de varietăţile structurii normale a unei specii biologice şi apar intrauterin ca urmare a dereglărilor morfogenezei. Deoarece organogeneza se încheie în principiu în perioada embrionară, majoritatea viciilor de dezvoltare apar tocmai în această etapă a existenţei

intrauterine. Însă, în afara de malformaţii congenitale cu dereglări ale morfogenezei de bază a organelor sau părţilor corpului există malformaţii congenitale, în care dereglarea dezvoltării se observă la nivelul diferenţierii tisulare. Deseori ele au caracter de sistem, de exemplu, viciile de dezvoltare ale musculaturii striate (miopatia congenitală Oppenheim), a ţesutului conjunctiv (boala Marfan), pielii (ihtioza congenitală), oaselor de geneză cartilaginoasă (condrodispalzia congenitală) ş.a. Viciile de dezvoltare pot afecta şi ţesuturile unui organ, de exemplu, hipoplazia ţesutului muscular neted în *megaureter*, aparatului nervos intramural în *megacolon*, ţesutului pulmonar – în plămân polichistic ş.a. Aceste vicii după perioada de apariţie fac parte din fetopatiile precoce. Fetopatiile precoce deseori se combină cu embriopatiile. De exemplu, ihtioza congenitală şi condrodisplazia – cu vicii de dezvoltare ale feţii, boala Marfan – cu vicii de dezvoltare ale feţei şi aortei etc. După datele OMS, frecvenţa viciilor congenitale constituie 1,3 % din numărul de naşteri.

Orice malformaţie congenitală se poate manifesta prin: 1) lipsa vreunui organ sau părţi a corpului (agenezie, aplazie); 2) dezvoltarea incompletă a organului (hipoplazie); 3) dezvoltarea excesivă (hiperplazie) sau prezenţa unui surplus de organe (dublare ş.a.); 4) modificarea formei (contopirea organelor, atrezie, stenoză a orificiilor, canalelor, disrafie – persistenţa fantelor embrionare, extrofie – evaginare ş.a.); 5) schimbări în localizarea organelor (ectopie); 6) persistenţa organelor embrionare provizorii (precedente).

Clasificarea. Viciile congenitale de dezvoltare se divizează după gradul de răspândire în organism, localizare în organ, etiologie. După g r a d u l d e r ă s p â n d i r e malformaţiile congenitale pot fi: 1) izolate – lezarea unui organ; 2) de sistem –lezarea mai multor organe ale unui sistem; 3) multiple – lezarea organelor diferitelor sisteme. D u p ă l o c a l i z a r e se disting vicii de dezvoltare ale sistemului nervos central, aparatului cardio-vascular, digestiv, uro-genital ş.a. Viciile congenitale de dezvoltare cu localizarea menţionată prezintă cel mai mare interes în patologie. Cel mai frecvent se întâlnesc viciile de dezvoltare ale sistemului nervos central şi cardio-vascular, deoarece tocmai aceste sisteme au cea mai îndelungată perioadă de terminaţie teratogenă (vezi fig. 292). Viciile de dezvoltare izolate se întâlnesc mai frecvent decât cele multiple, deşi perioada de terminaţie teratogenă la multe organe coincide în timp.

Clasificarea cea mai desăvârşită a viciilor de dezvoltare este cea e t i o l o g i c ă, însă nivelul cunoştinţelor contemporane încă nu permite de a ţine cont de ea. Se cunosc, însă, unele forme de malformatii congenitale de sistem şi multiple ce ţin de anumită etiologie, de exemplu, embriopatia rubeolară, alcoolică, talidomidică ş.a., precum şi malformaţiunile congenitale genotipice ereditar condiţionate şi malformaţiile congenitale generate de aberaţiile cromozomiale; ultimele au de regulă un caracter multiplu.

Delimitarea malformaţiilor congenitale genotipice de la fenocopiile lor e posibilă prin intermediul metodei de studiere a arborelui genealogic, metodei citogenetice, care permite studierea cariotipului ţesuturilor purtătorului de viciu la cultivarea lor, cu ajutorul metodei gemenilor, bazată pe depistarea frecvenţei malformaţiilor congenitale la gemenii univitelini şi a metodei dermatoglifice – studierea complexului desenelor pielii de pe palme, regiunea plantară şi suprafaţa flexoare a degetelor, folosită la diagnosticul urgent al afecţiunilor cromozomiale.

MALFORMAŢIILE CONGENITALE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

După frecvenţa lor *malformaţiile congenitale ale SNC* ocupă primul loc printre alte vicii, constituind 30 % din viciile de dezvoltare, depistate la copii.

Etiologia şi patogenia. Dintre factorii exogeni prezintă importanţă virusul rubeolei, imunodeficientei umane, herpesului simplu, se presupune şi influenţa virusului citomegalic, Coxsackie, preparatelor medicamentoase (chinina, hidantoinul ş.a.), alcoolului, energiei radiante, hipoxiei. Importanţă indiscutabilă au mutaţiile genice întâlnite în calitate de anomalii în afecţiunile cromozomiale. Dezvoltarea viciului e condiţionată de acţiunea factorului nociv pe parcursul întregii perioade embrionare, inclusiv perioada fetală precoce. Cele mai grave anomalii apar la producerea leziunii în faza iniţială de formare a tubului neural (a 3 – 4-a săptămână de viaţă intrauterină).

Anatomia patologică. Vom descrie succint cele mai grave malformatii congenitale ale SNC. *Anencefalia* – agenezia encefalului, în care lipsesc compartimentele lui anterioare, medii, iar uneori şi cele posterioare. Bulbul rahidian şi măduva spinării se păstrează. În locul encefalului se constată ţesut conjunctiv bogat în vase, de asemenea neuroni solitari şi celule de nevroglie. Anencefalia se combină cu acrania – lipsa oaselor boltei craniene, ţesuturilor moi ce le acoperă, şi a pielii.

Microcefalia –hipoplazia encefalului, diminuarea masei şi volumului lui; se suprapune cu micşorarea simultană a cutiei craniene şi îngroşarea oaselor craniului; gravitatea acestui viciu poate varia. *Microgiria* – creşterea numărului de circumvoluţii, însoţită de reducerea dimensiunilor lor.

Porencefalia – apariţia în encefal a unor chisturi de diferite dimensiuni care comunică cu ventriculii cerebrali laterali, tapetaţi cu ependim. E necesar de a deosebi porencefalia adevărată de cea falsă, în care chisturile nu comunică cu căile de scurgere ale lichidului cefalorahidian şi se instalează pe locul fostelor focare de ramolisment ale ţesutului cerebral.

Hidrocefalia congenitală prezintă acumularea excesivă a lichidului cefalorahidian în ventriculii cerebrali (h i d r o c e f a l i e i n t e r n ă) sau în spaţiile subarahnoidiene

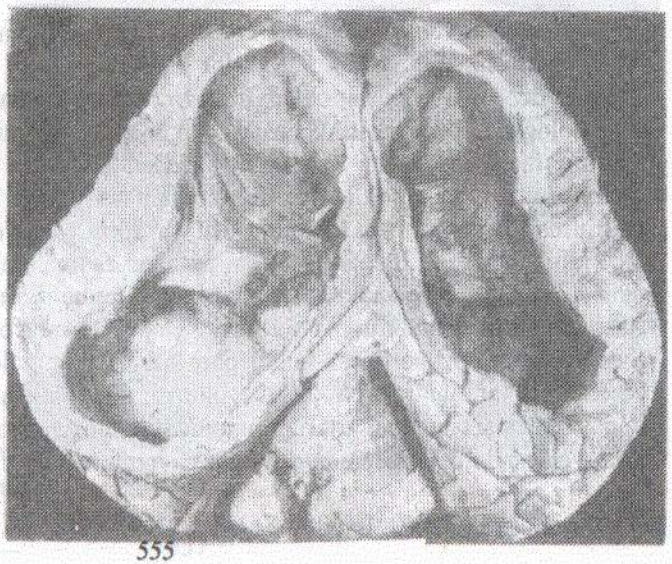


Fig.294. Hidrocefalie (după A.V.Ţinzerling).

(h i d r o c e f a l i e e x t e r n ă) (fig.294, p.555). Ea este însoţită de mărirea boltei craniene şi de necorespunderea acesteia cu craniul facial – faţă prea mică, fruntea bombată. Se observă desfacerea şi efilarea oaselor craniene, bombarea fontanelelor. Sporeşte atrofia substanţei cerebrale legată în majoritatea cazurilor de tulburarea eliminării lichidului cefalorahidian, în urma stenozei, dublării sau atreziei apeductului creierului mare (numit apeductul Silvius), atreziei orificiilor mediane şi laterale ale ventriculului IV şi a orificiului interventricular.

Ciclopia – un viciu rar, caracterizat prin prezenţa unuia sau a doi globuli oculari, situaţi într-o orbită, însoţit de un viciu de dezvoltare a nasului şi lobului olfactiv al encefalului. A fost numit astfel din cauza asemănării feţei fătului cu un astfel de viciu cu cea a unui monstru mitologic – ciclop.

Herniile encefalului (encefalocel) şi *ale măduvei spinării* (medulocel) reprezintă nişte proeminări ale substanţei cerebrale şi medulare, precum şi ale învelişurilor acestei substanţe prin defectele oaselor craniului, suturile lor şi canalul vertebral. Dacă în sacul herniar se află numai structurile meningiale şi lichidul cefalorahidian hernia se numeşte *meningocel*, dacă meningele şi substanţa cerebrală – *meningoencefalocel*, dacă substanţa cerebrală şi ventriculii cerebrali – *encefalo-cistocel*. Cel mai des se întâlnesc herniile măduvei spinării, cauzate de dehiscenţa părţilor dorsale ale vertebrelor, numite *spina bifida*. Herniile măduvei spinării, ca şi cele ale encefalului, în funcţie de conţinutul sacului herniar se pot diviza în *meningocel, mielocel, meningomielocel*. Foarte rar se întâlneşte *rahischizisul* – un defect complet al peretelui posterior al canalului vertebral, ţesuturilor moi, ale pielii şi meningelor; totodată măduva spinării aplatisată stă deschisă pe peretele anterior al canalului, hernia lipseşte.

P r o g n o s t i c u l în malformaţiile congenitale ale SNC e nefavorabil, majoritatea lor fiind incompatibile cu viaţa. Corecţia chirurgicală este eficientă numai în unele cazuri de encefalocel şi medulocel. Copiii deseori mor din cauza asocierii bolilor infecţioase intercurente. Encefalocelele şi medulocelele se complică prin infecţii purulente cu dezvoltarea meningitei purulente şi meningoencefalitei.

MALFORMAŢIILE CONGENITALE ALE CORDULUI

Malformaţiile congenitale ale cordului ocupă după incidenţă locul doi după viciile SNC. Conform datelor unor autori, lor le revin 16 – 40 % dintre toate anomaliile; 3 – 8% sunt depistate la necropsia copiilor decedaţi în perioada perinatală.

Etiologia şi patogenia. Cauzele acestor anomalii sunt diverse şi nu sunt legate de anumiţi factori exogeni. Importanţă indiscutabilă au mutaţiile genice şi aberaţiile cromozomiale. În multitudinea de anomalii observate în afecţiunile cromozomiale, malformaţiile cordului se întâlnesc mai rar decât cele ale SNC. Dezvoltarea anomaliei e condiţionată de influenţa agentului patogen asupra embrionului începând cu a 3-a şi până la a 11-a săptămână de dezvoltare intrauterină. Formele variate ale malformaţiilor sunt rezultatul denaturării diferitelor etape ale morfogenezei cordului, principalele fiind defectele primordiilor iniţial pare ale cordului, flexiunile vicioase ale tubului cardiac primar, întârzierea în dezvoltare sau localizarea atipică a septurilor, care împart inima şi trunchiul arterial în jumătăţile dreaptă şi stângă, persistenţa joncţiunilor atrio-ventriculare, prezente în dezvoltarea intrauterină.

Anatomia patologică. În malformaţiile congenitale ale cordului instalarea proceselor de hipertrofie a miocardului la copii în primele 3 luni de viaţă e condiţionată nu numai de creşterea volumului fibrelor musculare în baza hiperplaziei ultrastructurilor acestora, dar şi de hiperplazierea adevărată a cardiomiocitelor. Concomitent se dezvoltă hiperplazia fibrelor reticulare argentafine din stroma cordului. Modificările ulterioare din cord şi stromă, inclusiv dezvoltarea necrozei, conduc la proliferarea treptată a ţesutului conjunctiv şi apariţia cardiosclerozei difuze sau de focar.

Remanierea compensatoare a patului vascular din cordul hipertrofiat e însoţită de mărirea vaselor intramurale, anastomozelor arterio-venoase, venelor mici (numite Wieussens-Thebesius) ale inimii. Modificările sclerotice din miocard, intensificarea circulaţiei în cavităţile cordului duc la îngroşarea endocardului pe contul proliferării fibrelor elastice şi colagene. Remanierea patului vascular are loc şi în plămâni. La copiii cu malformaţii cardiace congenitale se observă o întârziere în dezvoltarea fizică generală.

Moartea în caz de vicii grave survine în primele zile de viaţă din cauza hipoxiei, sau mai târziu ca urmare a insuficienţei cardiace. Datorită progresului chirurgiei toracale a devenit posibil tratamentul multor anomalii congenitale prin folosirea corecţiei chirurgicale şi protezării, ceea ce a schimbat esenţial evoluţia şi consecinţele malformaţiilor congenitale ale cordului la copii. Caracterul complex al embriogenezei inimii face ca malformaţiile ei congenitale să fie destul de diverse. Însă majoritatea lor sunt condiţionate de comunicările anormale dintre marea şi mica circulaţie, stenoze în aceste sisteme sau lipsa comunicării normale între ele, până la izolarea completă a marei circulaţii de cea pulmonară, fenomen incompatibil cu viaţa. În conformitate cu gradul de hipoxie condiţionată de diminuarea curentului sanguin în mica circulaţie şi îndreptarea torentului circulator prin căile anomale dintre mica şi marea circulaţie malformaţiile cordului pot fi divizate în două tipuri principale – cu cianoză şi

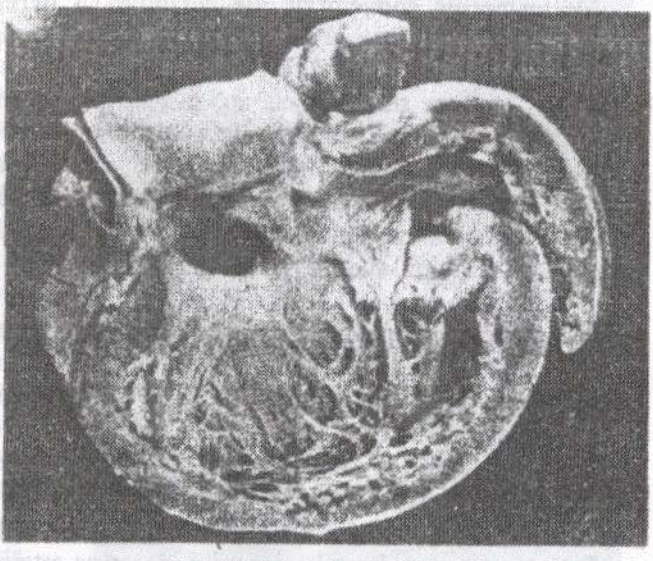


Fig.295. Defect în septul interventricular al inimii (după A.V.Ţinzerling).

"p a l i d e". În malformaţiile cordului c u c i a n o z ă are loc diminuarea torentului circulator în mica circulaţie, hipoxia şi orientarea curentului sanguin pe cale anormală – din dreapta spre stânga. În malformaţiile "p a l i d e" hipoxia lipseşte şi torentul circulator e orientat de la stânga spre dreapta. Însă această clasificare e schematică şi nu poate fi aplicată la toate tipurile de malformaţii congenitale ale cordului.

Malformaţiile congenitale cu dereglarea diviziunii cavităţilor cordului. *Defectul septului interventricular* se întâlneşte des şi apariţia lui depinde de întârzierea în creştere a uneia din structurile, care formează septul, ca rezultat între ventricule se stabileşte o comunicare anormală. Mai frecvent defectul se observă în porţiunea superioară conjunctivă (membranoasă) a septului (fig.295, p.557). Torentul circulator trece prin acest defect de la stânga la dreapta, de aceea cianoza şi hipoxia nu se observă (malformaţie de tip "palid"). Gradul defectului poate varia până la lipsa completă a septului. Dacă defectul e considerabil se dezvoltă hipertrofia ventriculului drept al inimii, în timp ce defectele minime nu provoacă modificări hemodinamice.

Defectul septului interatrial sub formă de anomalie izolată se întâlneşte rar. El apare ori în dereglările dezvoltării septului interatrial primar în a 5-a săptămână de embriogeneză, ori mai târziu, când se formează septul secundar şi gaura ovală. *Defectul septului primar* are aspectul unui orificiu, situat nemijlocit deasupra valvulelor ventriculelor; în *defectul septului secundar* apare o gaură ovală larg deschisă, lipsită de valvulă. În ambele cazuri torentul circulator curge de la stânga la dreapta, hipoxia şi cianoza lipsesc (malformaţie de tip "palid"). Hiperemia excesivă a jumătăţii drepte a cordului este însoţită de hipertrofia ventriculului drept şi de lărgirea trunchiului şi ramurilor arterei pulmonare. Lipsa completă a septurilor interventricular şi interatrial conduce la dezvoltarea cordului trilocular – un viciu grav, în care în perioada de compensare totuşi nu se observă o amestecare deplină a sângelui arterial şi venos, deoarece torentele de bază ale acestor tipuri de sânge îşi păstrează direcţia din care cauză gradul de hipoxie sporeşte pe măsură ce progresează decompensarea.

Malformaţiile congenitale ale cordului cu dereglarea diviziunii trunchiului arterial. Trunchiul arterial comun în lipsa totală a diviziunii trunchiului arterial se întâlneşte rar. În această malformaţie un trunchi arterial comun porneşte de la ambii ventriculi, la ieşire se află 4 sau mai puţine valve semilunare; malformaţia adesea se asociază cu defectul septului interventricular. Arterele pulmonare pornesc de la trunchiul comun nu departe de valve, până la ramificarea vaselor mari ale capului şi gâtului; ele pot fi lipsă şi atunci plămânii se alimentează cu sânge din arterele bronşice lărgite. La această malformaţie se observă o hipoxie pronunţată şi cianoză (malformaţie cu cianoză), copiii sunt neviabili.

Transpoziţia completă a arterei pulmonare şi aortei survine în cazul orientării vicioase a creşterii septului trunchiului arterial, când acesta creşte nu după spirală, ci în direcţie opusă celorlalte compartimente ale inimii, care au o dezvoltare normală. În această malformaţie aorta e plasată anterior şi din dreapta ventriculului drept al inimii, artera pulmonară fiind plasată în spatele aortei, pornind de la ventriculul stâng. Sângele arterial poate ajunge în marea circulaţie numai prin defectele din septurile inimii sau în lipsa obliterării canalului arterial (Botallo) şi a găurii ovale. Malformaţia e însoţită de hipoxie şi cianoză considerabilă (malformaţie cu cianoză).

Este afectat considerabil miocardul, deoarece arterele coronare nu sunt alimentate cu sânge arterial. Copiii sunt neviabili.

Stenoza şi atrezia arterei pulmonare se observă la deplasarea septului trunchiului arterial spre dreapta, adesea fiind însoţită de defectul septului interventricular şi alte anomalii. În caz de stenoză manifestă a arterei pulmonare sângele ajunge în plămâni prin canalul arterial (Botallo) şi prin arterele bronşice lărgite. Malformaţia e însoţită de hipoxie şi cianoză pronunţată (malformaţie cu cianoză).

Stenoza şi atrezia aortei este o consecinţă a deplasării septului trunchiului arterial spre stânga. Se întâlneşte mai rar decât deplasarea septului spre dreapta; este însoţită adesea de hipoplazia ventriculului stâng al inimii. Totodată se observă o hipertrofie manifestă a ventriculului drept al inimii, dilatarea atriului drept şi o cianoză generală pronunţată. Copiii sunt neviabili.

Stenoza istmului (coarctaţia) aortei până la atrezia acestuia se compensează datorită dezvoltării circulaţiei colaterale prin arterele intercostale, arterele cutiei toracice şi hipertrofiei pronunţate a ventriculului stâng al inimii.

Neobliterarea canalului arterial (Botallo) poate fi considerată malformaţie dacă acesta există şi totodată e dilatat la copiii de 3 luni şi mai mari. În acest caz sângele circulă de la stânga spre dreapta (malformaţie de tip "palid"). Anomalia izolată poate fi uşor lichidată pe cale chirurgicală.

Malformaţiile congenitale combinate ale cordului. Mai frecvent se întâlnesc triada, tetrada şi pentada Fallot. *Triada Fallot* are trei semne: defectul septului interventricular, stenoza arterei pulmonare şi consecinţa acesteia: hipertrofia ventriculului drept. *Tetrada Fallot* are patru semne: defectul septului interventricular, stenoza arterei pulmonare, dextrapoziţia aortei (deplasarea orificiului aortei spre dreapta) şi hipertrofia ventriculului drept al inimii. *Pentada Fallot* include şi al 5-ea semn – defectul septului interatrial. Cel mai des se întâlneşte tetrada Fallot (40 – 50 % din malformaţiile congenitale ale cordului). În toate malformaţiile de tip Fallot se observă un torent circulator de la dreapta la stânga, diminuarea torentului sanguin în mica circulaţie, hipoxie şi cianoză (malformaţie cu cianoză). Dintre malformaţiile congenitale combinate mai rar întâlnite fac parte: defectul septului interventricular

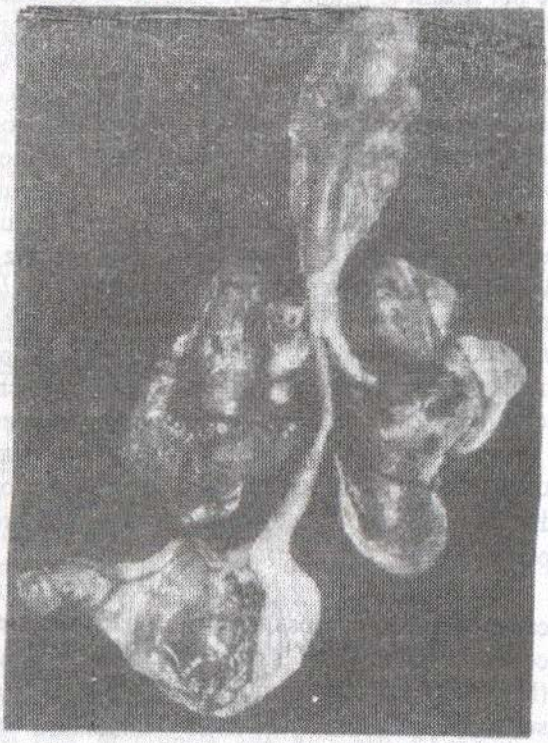


Fig. 296. Fistulă esofagotraheală. Segmentul superior se termină orb, e dilatat considerabil; segmentul inferior se deschide în trahee în regiunea birfurcaţiei ei (după A.V.Ţinzerling).

cu stenoza orificiului atrioventricular stâng (boala Lutembacher), defectul septului interventricular şi dextrapoziţia aortei (boala Eisenmenger), ramificarea arterei coronare stângi de la trunchiul pulmonar (sindromul Bland – White – Garland), hipertensiunea pulmonară primară (boala Ayerza), cauzată de hipertrofia stratului muscular al vaselor pulmonare (arterelor mici, venelor şi venulelor) ş.a.

MALFORMAŢIILE CONGENITALE ALE ORGANELOR DIGESTIVE

Malformaţiile congenitale ale organelor digestive se întâlnesc în 3-4 % de necropsii ale defuncţilor din perioada perinatală şi constituie 21 % din toate anomaliile congenitale ale acestei perioade. Cel mai des se întâlnesc atreziile şi stenozele tubului digestiv.

Etiologia şi patogenia. Atrezia orificiului anal, ca şi celelalte anomalii ale porţiunii caudale a embrionului, se constată mai frecvent în embriopatia diabetică. În ansamblu originea acestor malformatii e diversă.

Patogenia e legată de dereglarea formării orificiilor tubului digestiv în perioada dintre a 4-a şi a 8-a săptămână de dezvoltare intrauterină, deoarece iniţial acest tub se termină orb din ambele capete. Are importanţă şi retenţia recanalizării, deoarece în a 8-a săptămână de dezvoltare intrauterină epiteliul proliferant închide complet lumenul tubului digestiv, care ulterior se restabileşte când se formează tunica mucoasă.

Atreziile şi stenozele se observă mai frecvent în e s o f a g, d u o d e n, porţiunea proximală a j e j u n u l u i şi în porţiunea distală a i l e o n u l u i, în regiunea r e c t u l u i şi a o r i f i c i u l u i a n a l. În intestinul gros ele se întâlnesc rar. În esofag se pot întâlni şi *fistule traheo-esofagale* (fig.296, p.559), formarea cărora depinde de dereglarea diviziunii intestinului primitiv în esofag şi trahee. Aceste fistule conduc la dezvoltarea pneumoniei grave prin aspiraţie. Atreziile intestinului pot fi solitare şi multiple, în ultimul caz intestinul aminteşte o "legătură de crenvurşti". La nivelul atreziei intestinul are aspect de cordon conjunctiv dens, care sub influenţa peristaltismului poate să se destindă şi să se rupă, ceea ce provoacă peritonită perforativă în primele zile de viaţă ale nou-născutului.

Atreziile şi stenoza rectului şi ale orificiului anal pot avea diverse variante: 1) *atrezie numai la nivelul orificiului anal* – în caz de dezvoltare normală rectul e izolat de orificiul anal printr-un sept; 2) *atrezie numai la nivelul rectului* – orificiul anal duce într-un canal scurt şi orb mai sus de care se află un cordon rudimentar al rectului; 3) *atrezia orificiului anal şi a rectului* –orificiul anal lipseşte, capătul orb al rectului e situat sus; 4) *atrezie cu fistule* –rectul se deschide în vezica urinară, uretră, vagin, scrot, perineu şi alte organe ale sistemului uro-genital.

Dublarea unor sectoare ale intestinului survine mai frecvent numai la nivelul mucoasei, tunica musculară fiind comună. Sectorul dublat poate avea formă de chist, diverticul sau tub. Malformaţia se complică prin hemoragie, inflamaţie, necroză cu perforaţie.

Boala Hirschprung (fetopatie precoce) – aganglioză segmentară, *megacolon* – se caracterizează prin lipsa neuronilor plexului mienteric (Auerbach) din partea distală a colonului sigmoidian şi din rect. Ca rezultat al persistenţei plexului submucos (Meissner) porţiunea aganglionară a intestinului e în stare de contracţie spastică, mai sus de ea are loc dilatarea intestinului prin meconiu sau materii fecale cu dezvoltarea

ulterioară a hipertrofiei compensatoare a tinicii musculare; în porțiunea dilatată uneori se observă exulcerații. Bolnavii suferă de constipații, se dezvoltă ocluzie intestinală.

Stenoza pilorică hipertrofică (fetopatie precoce) este o hipertrofie congenitală a musculaturii porțiunii pilorice a stomacului cu stenoza lumenului ei; e cea mai frecventă malformație congenitală a stomacului, etiologia și patogenia căreia nu sunt elucidate. Se constată la 0,3 % de nou-născuți, la băieți de 5-7 ori mai frecvent. Afecțiunea are caracter familial. În locul unui inel piloric normal există un tub cu lumenul îngust și pereți groși și denși, care proeminează în duoden. Se observă vărsătură incoercibilă, care începe în a 3–4 săptămână de viață, până la dezvoltarea comei din cauza pierderii clorurilor. Tratamentul chirurgical asigură vindecarea completă.

Malformațiile tubului digestiv, condiționate de persistența unor structuri embrionare. Din ele fac parte hernia ombilicală, chisturile și fistulele inelului ombilical și diverticulul lui Meckel.

Hernia ombilicală este un defect al peretelui anterior abdominal în regiunea ombilicului cu prolabarea sacului herniar translucid, format de cordonul ombilical și amnios, care conține anse ale intestinului subțire. Malformația e cauzată de netrecerea anselor intestinului în cavitatea abdominală în a 8–10-ea săptămână de dezvoltare intrauterină. Poate fi tratată chirurgical. Hernia ombilicală trebuie deosebită de *eventrația organelor cavității abdominale* cu hipoplazia ei, când peretele abdominal e larg deschis, sacul herniar lipsește, tratamentul chirurgical e neefectiv. *Chisturile și fistulele* inelului ombilical se formează ca rezultat al persistenței canalului vitelin, care unește tubul digestiv cu sacul vitelin în etapele precoce de dezvoltare intrauterină. Dacă canalul persistă în întregime apare o *fistulă ombilicointestinală*, din care se elimină materii fecale în mediul extern. Dacă acesta persistă parțial, apoi în regiunea ombilicului se formează un *enterochistom;* persistența parțială a canalului în regiunea intestinului condiționează formarea *diverticulului Meckel* – o proeminență digitiformă a peretelui ileonului, localizată, de regulă, cu 25 cm mai sus de valvula ileo-cecală (valvula Bauhin). Între el și inelul ombilical uneori persistă un rudiment al canalului vitelin sub formă de cordon conjunctiv. Toate aceste anomalii pot provoca hemoragii, inflamație, inclusiv peritonită, ocluzie, invaginație; e necesar tratamentul chirurgical.

Malformațiile congenitale ale ficatului și căilor biliare. *Polichistoza ficatului* prezintă chisturi multiple de diverse dimensiuni, tapetate cu epiteliu și umplute cu lichid transparent; se întâlnește rar, adesea se asociază cu polichistoza rinichilor și a pancreasului.

Atrezia și stenoza ductulilor biliari extrahepatici se poate observa în unul sau în toate trei canale. *Agenezia și hipoplazia ductulilor biliari intrahepatici* (fetopatii precoce) este o reducere a numărului lor sau lipsa lor completă din traiectele portale în regiunea triadelor. Etiologia e legată de virusul hepatitei. Se înregistrează cazuri familiale. Malformația e considerată o consecință a dereglărilor formării ductulilor din diverticulul hepatic (săptămâna a 5–8), sau a reținerii recanalizării (săptămână a 8 de dezvoltare intrauterină). Icterul e foarte pronunțat, se dezvoltă în a 3 – 5 zi de viață; malformatia provoacă ciroza biliară a ficatului. În *agenezia și hipoplazia ductulilor intrahepatici* e posibilă dezvoltarea cirozei biliare congenitale. Nou-născuții trăiesc 6 – 7 luni. În caz de ciroză congenitală ei mor în primele zile de viață din cauza insuficienței hepatice.

Hiperplazia congenitală a ductulilor biliari intrahepatici (fetopatie precoce) este o proliferare bizară a ductulilor biliari în regiunea traiectului portal cu o dezvoltare excesivă a ţesutului conjunctiv; se combină cu rinichi polichistici. Icterul nu e caracteristic şi apare în caz de asociere a colangitei supurative secundare. Această malformaţie se întâlneşte şi la adulţi. În caz de combinare cu microchistoza rinichilor moartea survine prin insuficienţă renală în primele zile de viaţă.

MALFORMAŢIILE CONGENITALE ALE RINICHILOR, CĂILOR URINARE ŞI ALE ORGANELOR GENITALE

Etiologia. Dezvoltarea malformaţiilor nu e determinată de acţiunea anumitor agenţi patogeni. Multe din ele sunt ereditare sau familiale. Se întâlnesc în sindroamele cromozomiale. Aceste malformaţii sunt diverse şi apar în săptămânile 4–8 de chimatogeneză.

Malformatiile congenitale ale rinichilor. *Agenezia rinichilor* reprezintă lipsa congenitală a unuia sau ambilor rinichi (arenie); se întâlneşte rar, pielea nou-născutului afectat de această malformaţie are un caracter plicaturat manifest, faţa e păstoasă, senilă, pavilioanele urechilor sunt dispuse distal, nasul e lat şi plat, bosele frontale proeminează; se observă malformatii congenitale şi ale altor organe. Copiii sunt neviabili.

Hipoplazia rinichilor reprezintă o diminuare congenitală a masei şi volumului lor, poate fi uni- şi bilaterală; în hipoplazia unilaterală se observă hipertrofia vicariantă a celui de-al doilea rinichi normal.

Displazia rinichilor reprezintă o hipoplazie în care în rinichi sunt prezente ţesuturi embrionare. Microscopic în ţesutul renal se depistează mici focare de nefroblastom, tubi şi glomeruli primitivi, chisturi, insuliţe de cartilaj şi ţesut muscular neted. Se combină cu aplazia, hipoplazia sau atrezia şi stenoza ureterelor. În caz de hipoplazie şi displazie renală bilaterală manifestă copiii sunt neviabili.

Rinichii macrochistici (polichistoză renală de tip adult) reprezintă o mărire considerabilă bilaterală a rinichilor cu formarea în stratul cortical a unui număr mare de chisturi voluminoase cu un conţinut transparent, printre chisturi persistă zone de ţesut renal normal (fig.297, p.563). Malformaţia se combină cu chisturi în ficat şi pancreas; se moşteneşte după tipul dominant. Patologia ei e legată de dereglarea joncţiunii primordiilor ţesutului metanefrogen şi tubului uretral, se formează chisturi de retenţie.

Rinichii microchistici (polichistoza de tip "infantil") reprezintă o mărire considerabilă bilaterală a rinichilor cu formarea numeroaselor chisturi mici în straturile cortical şi medular, care aderă strâns unul de altul. Rinichii au aspect de burete macroporos. La examen microscopic tot ţesutul renal pare a fi substituit pretutindeni de chisturi, tapetate cu epiteliu cubic. Malformatia se combină cu chisturi în ficat şi hiperplazia căilor biliare. Copiii sunt neviabili.

Concrescenţa rinichilor (rinichi "în potcoavă") şi distopia nu au manifestări clinice.

Malformaţiile congenitale ale căilor urinare. Se disting: 1) dublarea bazinetelor şi ureterelor; 2) agenezia, atrezia, stenoza ureterelor, ectopia orificiilor lor;

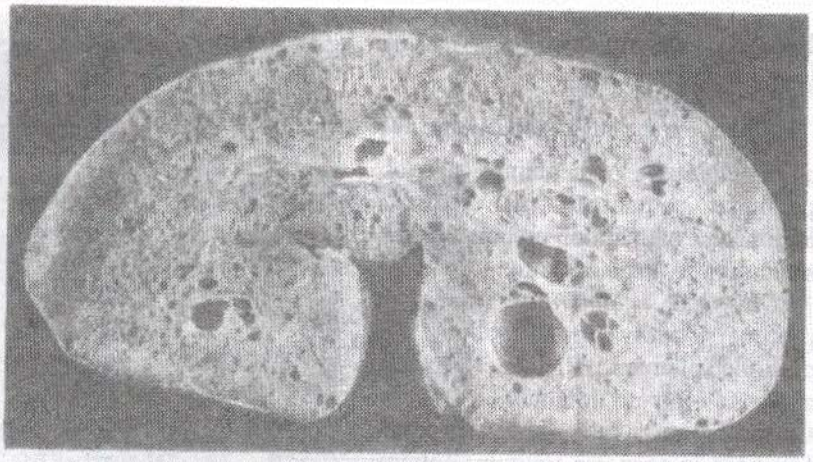


Fig. 297. Rinichi polichistic (macrochistoză).

3) megaloureterul, care face parte din fetopatiile precoce şi prezintă o dilatare considerabilă (uni- sau bilaterală) a ureterului ca urmare a hipoplaziei ţesutului muscular sau aparatului nervos; 4) extrofia vezicii urinare ca rezultat al aplaziei peretelui ei anterior, peritoneului şi a pielii în regiunea pubiană; 5) agenezia vezicii urinare; 6) atrezia, stenoza uretrei (mai frecvent la fetiţe) şi hipospadia – defectul peretelui inferior, epispadia – defectul peretelui superior al uretrei la băieţi.

Toate malformaţiile căilor urinare provoacă dereglarea eliminării urinei şi fără un tratament chirurgical oportun, care actualmente se înfăptuieşte cu succes, provoacă insuficienţă renală. Cele mai grave malformaţii (de exemplu, agenezia, atrezia căilor urinare) provoacă exit prin uremie imediat după naştere, altele timp îndelungat nu se manifestă clinic, însă treptat conduc la hidronefroză, uneori la formarea calculilor, dezvoltarea pielonefritei cronice ascendente, ceea ce poate trece în insuficienţă renală, care sfârşeşte cu moartea bolnavului (deseori la 20 – 30 de ani) prin uremie.

Malformaţiile congenitale ale organelor genitale. Deseori ele sunt legate de afecţiunile glandelor endocrine (suprarenalelor, hipofizei) ale mamei şi fătului, folosirea preparatelor hormonale în timpul sarcinii; s-a constatat transmiterea ereditară după tipul recesiv. Din ele fac parte: *criptorhidia* – reţinerea testiculelor în cavitatea abdominală sau în canalul înghinal (la nou-născuţi nu trebuie considerată drept un viciu, în această perioadă criptorhidia se întâlneşte în 30 % de cazuri, la 12 – 16 ani se observă în 2–3 % de cazuri şi se consideră malformaţie); *atrezia colului uterin* şi a *vaginului, uter dublu; hermafroditismul* – prezenţa semnelor ambelor sexe la o persoană. Se distinge hermafroditism a d e v ă r a t – prezenţa simultană a glandelor sexuale feminine şi masculine şi pseudohermafroditism – organele genitale externe sunt antagoniste glandelor sexuale.

Viciile de dezvoltare ale organelor genitale nu pericliteză viaţa, în unele cazuri e posibil tratamentul chirurgical.

MALFORMAŢIILE CONGENITALE ALE APARATULUI RESPIRATOR

Malformaţiile congenitale ale aparatului respirator adesea se combină cu alte malformaţii şi se constată la 4,2 % de defuncţi în perioada perinatală, la 3 % de copii, decedaţi în primul an de viaţă.

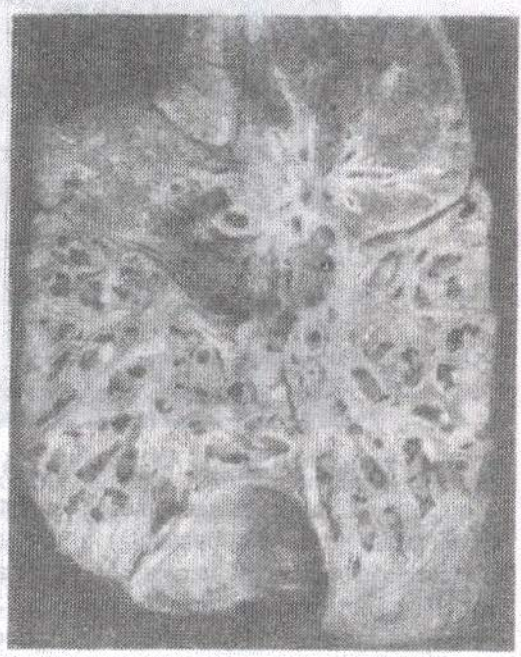


Fig.298. Bronşectazii congenitale (după A.V.Ţinzerling).

Aplazia şi hipoplazia bronhiilor şi a plămânilor, a unui plămân sau lob pulmonar se întâlnesc mai frecvent. Hipoplazia plămânilor preponderent e secundară în displazia cutiei toracice.

Chisturile plămânilor (fetopatie precoce şi tardivă) pot fi solitare sau multiple (plămâni polichistici), localizându-se într-un plămân sau lob. Chisturile au o geneză diversă – se formează în agenezia ţesutului pulmonar, sau a uneia din categoriile de ramificări ale bronhiilor. În primul caz schimbul gazos nu se înfăptuieşte, deoarece terminaţiile oarbe ale ramificaţiilor bronhiilor sunt înconjurate de ţesut conjunctiv. În al doilea caz bronhiile de dimensiuni mari şi medii trec nemijlocit în ţesut pulmonar sau bronhiole. În perioada postnatală actul de respiraţie stabilit condiţionează ectazierea chisturilor bronşice cu dezvoltarea aşa-numitelor *bronşectazii congenitale* (fig 298).

Emfizemul congenital (fetopatie precoce şi tardivă) reprezintă o destindere considerabilă cu predilecţie a lobului superior al plămânului stâng din cauza hipoplaziei cartilajelor, ţesutului elastic şi muscular al bronhiilor. El provoacă deplasarea organelor mediastinului în partea opusă. Malformaţia se constată numai în perioada postnatală.

Malformaţiile congenitale ale plămânilor, dacă sunt compatibile cu viaţa, provoacă adesea complicaţii sub formă de infecţii secundare cu dezvoltarea bronşitelor şi pneumoniilor cronice, consecinţele cărora sunt pneumoscleroza, obliterarea cavităţilor pleurale, cordul pulmonar cu insuficienţa lui ulterioară.

M o a r t e a din cauza acestor complicaţii se observă mai frecvent la adulţi.

MALFORMAŢIILE CONGENITALE ALE SISTEMULUI OSTEOARTICULAR ŞI ALE CELUI MUSCULAR

Malformaţiile congenitale ale scheletului şi sistemului muscular, conform datelor necropsiilor, se întâlnesc respectiv în 0,5–0,8 şi 13,5% din toate cazurile de malformaţii constatate la defuncţii din perioada perinatală.

Dintre factorii exogeni ai acestor malformaţii prezintă importanţă deosebită talidomida. Se disting malformaţii scheletale de sistem şi izolate.

Malformaţiile osteoarticulare de sistem. *Condrodisplazia* (fetopatie precoce) reprezintă un grup de malformaţii congenitale, ce se caracterizează printr-o scurtare şi îngroşare considerabilă a extremităţilor. Condrodisplazia fătului sau *micromelia fetală*

(fig.299) se caracterizează prin scurtarea şi îngroşarea extremităţilor, pielea lor formează cute mari, capul nou-născutului e mărit, nasul în şa, gura întredeschisă, limba groasă, gâtul scurt, corpurile vertebrelor de asemenea sunt îngroşate, cutia toracică hipoplaziată: anomalia e însoţită de hipoplazia plămânilor. Altă formă de

Fig.299. Condrodisplazie (după A.V. Ţinzerling).

condrodisplazie – *acondroplazia* – se caracterizează numai prin scurtarea şi îngroşarea extremităţilor şi dereglarea dezvoltării oaselor scheletului facial. Malformatia se manifestă mai târziu, când devine vizibilă întârzierea în creştere a copilului; se moşteneşte după tipul dominant, sunt posibile mutaţii genice spontane. Anomalia constă în dereglarea dezvoltării oaselor de geneză cartilaginoasă, în timp ce oasele de geneză conjunctivă se dezvoltă normal.

La examen microscopic se pune în evidenţă dereglarea osteogenezei econdrale în persistenţa concomitentă a celei periostale, ceea ce tulbură creşterea în lungime a oaselor tubulare. Prognosticul pentru viaţă e favorabil, arieraţie mintală nu se observă.

Osteogeneza imperfectă (fetopatie precoce) se manifestă printr-o fragilitate congenitală a oaselor, se moşteneşte după tipul dominant. Malformatia se caracterizează prin fracturi multiple, adesea congenitale, curbări ale extremităţilor şi coastelor. Bolta craniană e formată numai din ţesut conjunctiv, se observă osteoscleroză, sclere albastre, hidrocefalie.

Boala congenitală a oaselor de marmoră (fetopatie precoce) reprezintă o osteoscleroză manifestă cu dereglarea simultană a dezvoltării ţesutului hematopoietic cu caracter ereditar. Copiii mor în primele luni, rareori în primii ani de viaţă.

Malformaţiile osteoarticulare izolate. Din ele fac parte *luxaţia şi displazia congenitală uni- sau bilaterală a articulaţiei coxo-femurale* (fetopatie precoce), *amputaţia congenitală şi aplazia (amelia) extremităţilor, focomelia* –hipoplazia părţilor proximale ale extremităţilor, când labele picioarelor şi mâinile încep nemijlocit de la trunchi, *polidactilia* – mărirea numărului de degete, *sindactilia* – concreşterea degetelor ş.a.

Hipoplazia de sistem a ţesutului muscular. Drept exemplu poate servi miopatia congenitală Oppenheim (fetopatie precoce), în care se observă hipoplazia muşchilor striaţi. Copiii mor în primele luni de viaţă de pneumonie, cauzată de hipoplazia muşchilor respiratori, cu excepţia diafragmului.

Malformaţiile izolate ale sistemului muscular. Cele mai importante sunt *herniile diafragmatice congenitale adevărate, pseudoherniile diafragmatice*. În pseudohernii sacul herniar lipseşte, diafragmul are un defect cu suprafaţa variabilă, prin care organele cavităţii abdominale, mai frecvent ansele intestinelor, pot pătrunde în cavitatea toracică. *Torticolisul congenital* se caracterizează prin scurtarea muşchiului sterno-cleido-mastoidian ca rezultat al fibrozei lui în focar, din care cauză capul copilului se înclină în partea afectată.

Malformaţiile congenitale ale feţei. Cele mai importante sunt: *cheilischizisul* – fisura buzei superioare, *palatoschizisul* – fisura palatului dur, *micrognatia* – hipoplazia maxilarului inferior, *hipertelorismul* – mărirea distanţei interorbitale. Aceste malformaţii deseori se combină cu alte vicii de dezvoltare.

FETOPATIILE

Fetopatia este patologia perioadei fetale de la a 76 până la a 280 zi de sarcină, în decursul căreia se încheie în fond diferenţierea tisulară a organelor şi formarea placentei. O particularitate caracteristică a fetopatiilor constă în combinarea leziunilor de două tipuri – *dereglările morfogenezei tisulare cu modificări reactive* sub formă de tulburări ale circulaţiei sanguine, distrofie, necroze, inflamaţie, reacţii imune, procese compensatoare – adaptative, regenerare. În *fetopatiile precoce predomină dereglarea morfogenezei tisulare, în cele tardive* – procesele reactive. Se disting fetopatii infecţioase şi neinfecţioase.

FETOPATIILE INFECŢIOASE

Etiologia şi patogenia. Fetopatiile infecţioase pot fi cauzate de acţiunea virusurilor, bacteriilor, altor agenţi patogeni. În astfel de cazuri în placentă deseori survine inflamaţia.

Infectarea fătului se realizează de cele mai multe ori pe c a l e h e m a t o g e n ă. Agentul patogen nimereşte prin placentă şi vena ombilicală în organismul fătului. La extinderea procesului inflamator de pe placentă pe membranele fetale e posibilă infectarea *lichidului amniotic cu deglutiţia şi aspirarea* ulterioară de către făt a factorului nociv. Mai rar infectarea se produce pe c a l e a s c e n d e n t ă din vagin prin canalul cervical al uterului sau pe c a l e d e s c e n d e n t ă prin trompele uterine, dacă la mamă există un focar de infecţie în cavitatea abdominală. Drept sursă de contaminare deseori servesc infecţiile cronice ale mamei cu evoluţie torpidă sau infecţiile latente, deoarece în aceste forme de evoluţie a bolilor infecţioase conţinutul de imunoglobuline şi titrul anticorpilor imuni corespunzători e insuficient atât pentru finalizarea procesului la mamă, cât şi pentru preîntâmpinarea îmbolnăvirii fătului. Astfel de corelaţii se observă, de exemplu, în toxoplasmoză, hepatită virală.

Anatomia patologică. În toate fetopatiile infecţioase se observă modificări de tip generalizat, iar în cele bacteriene şi micotice – de tip septic, cu formarea unor focare multiple de *necroză areactivă* în organele parenchimatoase şi în encefal (în varicela congenitală, *herpes simplex*, citomegalie, infectarea cu virusul *Coxsackie*), sau a infiltratelor inflamatoare productive difuze în combinaţie cu focare necrotice areactive (hepatita virală congenitală, citomegalia, rubeola, toxoplasmoza), sau cu formarea *granuloamelor* în multe organe (sifilisul congenital, listereloza, tuberculoza, leziunile

micotice). Totodată pe fondul leziunilor generalizate pot predomina modificări în anumite organe, de exemplu, în toxoplasmoză – în encefal, hepatita virală – în ficat, la infectarea cu virusul Coxsackie – în miocard şi encefal ş.a. Se observă de regulă un *sindrom hemoragic* manifest sub formă de peteşii pe piele, mucoase şi seroase, hemoragii în organele interne, predispunerea la care în procesul infecţios sporeşte ca rezultat al dezvoltării vasculitelor generalizate. Reacţiile imune ale fătului se manifestă prin întârzierea maturaţiei timusului, atrofierea lui cu diminuarea volumului şi masei, prezenţa focarelor de *hematopoieză extramedulară* la feţii născuţi în termen, iar la cei prematuri – prin creşterea volumului acestor focare, ceea ce duce la hepato-şi splenomegalie. Adesea se observă icter de conjugare, imaturitate tisulară a organelor feţilor duşi la termen, sau prematuritate şi hipotrofie totală a fătului.

Prognosticul în majoritatea cazurilor e nefavorabil, moartea survine în primele zile sau primele 3 luni de viaţă. După însănătoşire în organe rămân modificări stabile, ce duc la invaliditate sau exit din cauza insuficienţei organelor de importanţă vitală în alte perioade ale vieţii.

FETOPATIILE NEINFECŢIOASE

Principalele forme de *fetopatii neinfecţioase* sunt boala hemolitică a nou-născuţilor, mucoviscidoza fetală, fibroelastoza endocardică, fetopatia diabetică şi alte fetopatii, în special cele precoce. Fetopatiile precoce se manifestă sub formă de malformaţii congenitale izolate (stenoză pilorică hipertrofică, megacolon, megaloureter, agenezia, hipoplazia şi hiperplazia ductulilor biliari, chistoză pulmonară ş.a.), precum şi sub formă de malformaţii congenitale de sistem ale ţesuturilor osteoarticular şi muscular, pielii ş.a.

Mucoviscidoza fetală este o formă de mucoviscidoză apărută perinatal (fibroza chistică a pancreasului). Maladia e însoţită de modificarea caracterului mucusului şi altor secreţii, eliminate de epiteliul glandelor excretoare; se întâlneşte, conform datelor necropsiilor copiilor, în 0,1 – 0,2 % de cazuri. Cea mai frecventă e forma pulmo-intestinală de care suferă copiii în primele luni de viaţă, rareori se întâlneşte forma pulmonară sau intestinală izolată, observată la copiii de orice vârstă. Foarte rar se întâlnesc formele cu dezvoltarea cirozei hepatice biliare (la copiii de vârstă mai mare şi la adulţi). Mucoviscidoza fetală se dezvoltă intrauterin sau în primele zile de viaţă.

E t i o l o g i a ş i p a t o g e n i a. Boala se moşteneşte după tipul autozom-recesiv. La baza patogeniei stă, probabil, o fermentopatie cu caracter neelucidat, care provoacă dereglarea structurii glicoproteidelor (mucoidelor). Secreţia multor glande devine densă, vâscoasă, ceea ce condiţionează reţinerea evacuării ei, dezvoltarea chisturilor prin retenţie şi tulburarea trecerii prin canalele naturale. Se lezează, în primul rând, aparatul excretor al pancreasului, glandele mucoase ale căilor respiratorii şi ale tubului digestiv, căile biliare, glandele salivare, sudoripare şi lacrimale.

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă. La examen macroscopic p a n c r e a s u l poate fi fără modificări, rareori în el se observă condensare, desen reliefat al lobulilor, chisturi mici. Microscopic în ductulii chistici lărgiţi şi în acini se observă condensarea secreţiei. Parenchimul glandular e atrofiat, aparatul insular e intact, în interstiţiu se observă fibroza difuză şi infiltraţie limfo-histiocitară (fig.300, p.586). Modificările pot oscila de la dilatarea chistică a ductulilor şi acinilor solitari până la metamorfoza chistică totală a parenchimului glandular excretor. Ca rezultat al condensării mucusu-

lui în b r o n h i i apar atelectaze prin obturaţie cu o infectare secundară inevitabilă şi dezvoltarea *bronşitei cronice, pneumoniei* cu bronşectaze şi abcedare. În i n t e s t i n are loc condensarea maselor fecale cu dezvoltarea coprostazei, perforaţiilor şi a peritonitei stercorale. Proprietăţile maselor fecale se modifică nu numai din cauza condensării mucusului, dar şi a insuficienţei pancreasului (lipsa lipazei, lipocainei şi a

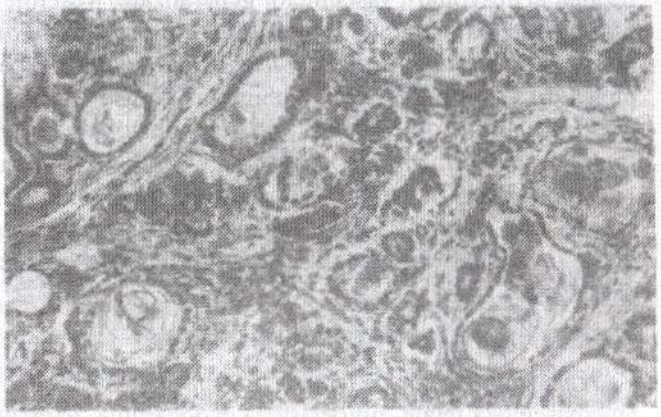


Fig.300. Fibroză chistică a pancreasului în mucoviscidoză.

tripsinei). În f i c a t se constată infiltraţie grasă. Condensarea bilei provoacă colestază şi *ciroză biliară*. Mucoviscidoza fetală se manifestă sub formă de *ocluzie intestinală* meconială *(ileus meconial)*. În p a n c r e a s modificările chistice manifeste pot lipsi. Intestinul subţire până la valvula ileo-cecală (Bauhin) este umplut cu meconiu dens, vâscos de culoare verzuie-măslinie; intestinul gros e colabat, cu aspect de microcolon. După perforare printre ansele intestinale se văd mase de meconiu şi depozitări fibrino-purulente pe peritoneu. În *peritonita meconială intrauterină* printre ansele intestinului se formează aderenţe, care închistează în ele globule verzui de meconiu. Astfel de depozitări dense sub formă de plăci se întâlnesc pe peritoneul parietal, capsula splinei şi ficatului.

C o m p l i c a ţ i i l e. Pe lângă complicaţiile legate nemijlocit de maladia de bază (pneumonia cronică, peritonita stercorală şi meconială, ciroza hepatică), la bolnavi se observă o caşexie generală progresivă, care depinde de dereglarea metabolismului lipidic, proteic, vitaminic (vitaminelor A, D, E şi K, solubile în lipide) din cauza insuficienţei progresive a pancreasului.

M o a r t e a survine prin insuficienţă cardio-pulmonară, peritonită, comă hepatică. În caz de ileus meconial copiii mor în primele zile de viaţă.

Fibroelastoza endocardică este o afecţiune congenitală, la care în endocard şi stratul subendocardic al miocardului se observă scleroză cu o abundenţă de fibre elastice; se întâlneşte rar.

E t i o l o g i a ş i p a t o g e n i a. Maladia are un caracter familial, se presupune influenţa virusului citomegalic, carenţei proteice la mamă, avitaminozelor, hipoxiei fătului. Patogenia nu e clară. Rolul principal revine, probabil, leziunii miocardului, care induce proliferarea compensatorie a ţesutului elastic şi colagenic al endocardului.

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă. Cordul (în comparaţie cu cel normal) e mărit de 2,5 – 4 ori din cauza hipertrofiei pronunţate, în special a ventriculului stâng, endocardul acestuia e îngroşat considerabil, albicios-galben. E posibilă lezarea

Fig. 301. Fetopatie diabetică.

concomitentă a endocardului celorlalte compartimente ale cordului. În 1/2 de cazuri se observă îngroşarea şi deformarea valvulei mitrale şi aortale, în 1/3 – combinarea cu malformatii congenitale, mai frecvent cu stenoza aortei.

Scleroza manifestă a endocardului şi cardioscleroza diminuiază capacităţile contractile ale miocardului.

M o a r t e a survine prin insuficienţă cardiacă acută (forma instantanee) în primele zile de viaţă sau prin insuficienţă cardiacă progresivă în cazul afecţiunilor întercurente (pneumonie) în primele luni de viaţă.

Fetopatia diabetică este o maladie a fătului, condiţionată de prediabet şi diabet la mamă.

E t i o l o g i a ş i p a t o g e n i a. Rolul principal revine dereglărilor metabolismului glucidic la făt sub influenţa modificării permanente a nivelului de glucoză în sângele mamei, în special în diabetul prost tratat la gravide. În legătură cu tentativa de a compensa nivelul de glucoză în sângele fătului se dezvoltă hipertrofia aparatului insular cu epuizarea lui ulterioară şi distrofia celulelor-β, precum şi sindromul Iţenco-Cushing. După naştere, când scade influenţa diabetului matern, poate avea loc restabilirea funcţiei pancreasului şi normalizarea metabolismului la făt. În caz contrar, se dezvolta o afecţiune gravă – *diabetul nou-născutului,* care nu întotdeauna e legat de diabetul mamei, întrucât lezarea aparatului insular poate avea o altă geneză. *Fetopatia diabetică e legată însă numai de diabetul şi prediabetul mamei.*

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă. În această fetopatie se constată predispunerea la naşterea feţilor giganţi cu masa corpului de 4 – 6 kg, deşi sunt excepţii. Corpul fătului e acoperit din abundenţă de *vernix caseosa,* pielea e purpurie-cianotică cu peteşii, gâtul scurt, faţă păstoasă, edematiată, ţesuturile moi ale trunchiului şi extremităţilor de asemenea sunt păstoase (fig.301); sunt prezente semne de imaturitate – lipsa nucleului de osificare a femurului sau micşorarea dimensiunilor lui ş.a. Se observă hepato- şi cardiomegalie. La examen microscopic în p a n c r e a s se constată hipertrofia insulelor Langerhans cu mărirea numărului de celule – β. În paralel se observă degranularea, vacuolizarea şi picnoza nucleelor acestor celule, care semnalează epuizarea secreţiei lor. În f i c a t se constată infiltraţie grasă difuză, focare imense de hematopoieză extramedulară, uneori necroze. În m i o c a r d – distrofie vacuolară, uneori necroze, în r i n i c h i – depuneri de glicogen în tubii contorţi, în s p l i n ă – hematopoieză extramedulară. În v a s e l e p a t u l u i m i c r o c i r c u l a t o r ale rinichilor, pielii, retinei se constată îngroşarea pereţilor din cauza depunerilor de material PAS-pozitiv, proliferarea endoteliului, de rând cu sinuozitatea accentuată şi ectazierea patului vascular.

Dintre complicaţii la feţii şi nou-născuţii cu fetopatie diabetică adesea se dezvoltă hipoxia în timpul naşterii, formarea *membranelor hialine în plămâni,* ceea ce depinde de carenţa factorului antiatelectatic – surfactantului, substanţă de natură fosfolipidică – ca rezultat al dereglării în fetopatia diabetică nu numai a metabolismului glucidic, dar şi a celui lipidic.

Moartea survine prin asfixia fătului sau nou-născutului, cât şi prin hipoglicemie, care se instalează după stresul de naştere.

PATOLOGIA PLACENTEI

În evoluţia normală a naşterii peste 15–20 min după naşterea fătului uterul din nou se contractă şi din ei este expulzată placenta. Placenta constă din placenta propriu-zisă, rămăşiţele membranelor fetale (amniosul, corionul neted şi rămăşiţele membranei deciduale) şi cordonul ombilical. Placenta este organul principal, care asigură procesele metabolice dintre făt şi organismul matern.

Placenta matură are aspectul unui disc cu grosimea de 2 – 4 cm, diametrul de 12 – 20 cm, masa de 500 – 600 g. Se disting părţile fetală şi maternă a placentei.

Partea fetală constă din amnios şi corionul ramificat străbătute de vase fetale. Din partea fătului corionul formează o placă, din care cresc vilozităţile, acoperite cu două straturi de celule ale trofoblastului – stratul epitelial intern Langhans – *citotrofoblastul* – şi exterior, care formează un sinciţiu – *sinciţiotrofoblastul.* Unele vilozităţi vin în contact direct cu partea maternă a placentei, fixându-se în ea, totodată trofoblastul vilozităţilor vegetează pe membrana deciduală bazală erodată şi partea maternă a placentei de asemenea se acoperă cu celulele trofoblastului. O altă parte a vilozităţilor atârnă liber în spaţiul dintre placa corială şi cea bazală sau se unesc între ele.

Se disting vilozităţi principale trunchiulare şi ramificările lor. Fiecare vilozitate trunchiulară împreună cu ramificările sale formează un lobul (cotiledon) al placentei.

Partea maternă constă din placa bazală, reprezentată de membrana deciduală tapetată cu un strat de trofoblast şi din septuri – nişte membrane orientate vertical, care separă ramificaţiile principale ale corionului. Spaţiile libere dintre vilozităţi, plăcile corială şi bazală şi septuri au fost numite *spaţii interviloase.* În ele circulă sângele matern. Între sângele mamei şi al fătului există un şir de membrane biologice: celulele trofoblastului, stroma laxă a vilozităţilor, endoteliul şi membrana bazală a vaselor vilozităţilor coriale.

La sfârşitul sarcinii în placa corială, în ţesutul care circumscrie spaţiile interviloase în zona limitrofă dintre trofoblast şi ţesutul decidual, în adâncul plăcii bazale se depune fibrină şi fibrinoind sub formă de substanţă omogenă acidofilă. Stratul de fibrinoid şi fibrină din profunzimea plăcii bazale se numeşte *stratul Nitabuh,* în cea corială – *stratul Langhans.* În afară de membrana deciduală capsulară şi corionul neted în componenţa învelişurilor fetale intră şi amniosul.

Membranele fetale ale placentei sunt de culoare albicioasă cenuşie, gelatinoase, semitransparente, amintesc un sac rupt, în care se disting suprafeţele fetală şi maternă. Suprafaţa fetală constă din amnios tapetat cu epiteliu cubic, situat pe membrana bazală, şi stratul conjunctiv fibrilar, acoperit din partea maternă cu câteva straturi de celule de trofoblast şi membrana deciduală.

Cordonul ombilical are aspect de şnur întortocheat cu lungimea medie de 50 cm şi constă din ţesut mixoid (gelatina lui Wharton), acoperit la suprafaţă de amnios. În el trec două artere ombilicale şi vena ombilicală.

Pe secţiunea transversală a cordonului ombilical vasele sunt localizate sub formă de triunghi, în centrul căruia se vede uraca (rudimentul alantoidei).

MODIFICĂRILE DE VÂRSTĂ

Modificările de vârstă ale placentei apar la sfârşitul sarcinii, fiind deosebit de manifeste în sarcina prelungită.

Macroscopic pe partea maternă a placentei se văd focare diseminate de necroză de culoare galben-albicioasă şi zone de calcinoză. În sarcina prelungită placenta e mai palidă, marginile cotiledoanelor sunt estompate. *Membranele fetale şi cordonul ombilical* sunt colorate de meconiu într-o culoare verzuie, de aceiaşi culoare poate fi lichidul amniotic, cantitatea căruia e redusă. Turgorul cordonului ombilical e scăzut, sinuozitatea lui e micşorată.

Principalele modificări microscopice sunt cele *distrofice*. Ele apar în amplificarea proceselor de transformare fibrinoidă a trofoblastului şi sedimentarea fibrinei din sângele matern al spaţiilor interviloase. Ca rezultat are loc blocarea accesului sângelui matern spre vilozităţile corionului. Unele grupuri de vilozităţi coriale pier şi se formează *infarcte ischemice* ale placentei. În ţesutul necrotizat al placentei se depun săruri de calciu. Se observă şi fibroza stromei vilozităţilor şi scleroza vaselor lor. O manifestare a *modificărilor compensatoare*, menite să amelioreze metabolismul dintre organismul fătului şi al mamei, sunt *mugurii sinciţiali*. Ei reprezintă nişte focare de proliferare a sinciţiului trofoblastului sub formă de aglomerări de nuclee hipercrome intim situate, înconjurate de o citoplasmă comună şi localizate pe suprafaţa vilozităţilor coriale (fig.302, p.572). Procese compensatoare sunt şi *sporirea numărului de vase* în unele vilozităţi. În amnios se observă modificări distrofice ale epiteliului până la necroza lui, în cordonul ombilical – reducerea conţinutului de substanţă fundamentală mucoidă şi îngroşarea septurilor conjunctive.

VICIILE DE DEZVOLTARE

Viciile de dezvoltare sau *anomaliile placentei* apar ca rezultat al dereglării implantării blastocistului (blastopatii). Astfel de vicii sunt modificarea masei şi dimensiunilor, formei, localizării, precum şi dezlipirea ei de peretele uterului.

Anomaliile masei şi dimensiunilor. În condiţii normale între masa placentei şi cea a fătului există anumite corelaţii – coeficientul plancentar-fetal, care în sarcina la termen variază în limitele 1/5 – 1/7 sau 0,1 – 0,19. De aceea *hipoplazia placentei* poate duce la hipoplazia fătului. Moartea unui făt din gemeni poate fi legată de hipoplazia parţială a zonei placentei, care îl alimentează. Hipoxia fătului e mai frecventă în cazul valorilor scăzute ale coeficientului placentar-fetal.

Hiperplazia difuză a placentei cu mărirea volumului cotiledoanelor se observă în angiomatoza vilozităţilor, când în loc de 4 – 6 vase în vilozităţi sunt 25 – 50 şi mai multe. Angiomatoza, împreună cu apariţia mugurilor sinciţiali, este considerată proces compensator. Sporirea masei poate fi legată nu de hiperplazia elementelor placentei, ci

de edemul vilozităților, scleroza stromei lor, creşterea masei de fibrină. Aceste modificări se pot combina la rândul lor, cu procesele de compensare şi se observă în boala hemolitică, diabet la mamă, toxicozele gravidice ş.a.

Anomaliile formei placentei, care influenţează negativ asupra fătului, evoluţiei sarcinii şi naşterii. La astfel de anomalii se referă *placenta circumscrisă de rulou* (pl. circumvallata) *şi circumscrisă de inel* (pl. marginata). Etiologia lor nu e elucidată.

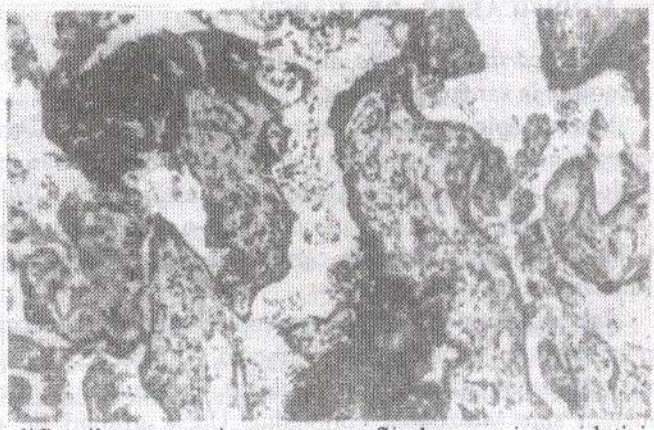


Fig. 302. Modificări de vârstă ale placentei. O parte din vilozităţi sunt îmbibate cu mase proteice omogene; se văd celule sinciţiale multinucleare.

În *placenta circumvalatta* modificările sunt mai pronunţate, fiind consecinţa nidaţiei doar a unei jumătăţi din suprafaţa totală a blastocistului.

Macroscopic în *pl. marginata* pe suprafaţa fetală se evidenţiază la periferie un inel albicios; în *pl. circumvalatta* inelul e mai lat şi proemină sub formă de rulou pe suprafaţa fetală. Membranele fetale pornesc din partea internă a inelului sau ruloului. Microscopic ruloul e constituit din vilozităţi necrozate şi ţesut decidual, îmbibate cu fibrină şi expuse treptat hialinozei. În placenta circumvalată la naştere se observă hemoragii, deseori survin naşteri premature şi mortinatalitatea.

Anomaliile placentei care nu influenţează asupra fătului, sarcinii şi a naşterilor. Astfel de anomalii sunt placenta fenestrată *(pl. fenestrata)*, placenta bipartită *(pl. bipartita)* ş.a.

Anomaliile de localizare a placentei. Din ele fac parte *prezentaţia marginală (pl. praevia marginalis)* şi *centrală (pl. praevia centralis)* a *placentei* în raport cu orificiul intern al canalului uterin. Prezentaţia placentei este o consecinţă a blastopatiei, care se manifestă prin implantarea blastocistului în segmentul inferior al uterului. Cauza acestei implantări nu e clară, ea se întâlneşte mai frecvent în sarcina multiplă şi la femeile multipare. În prezentaţia placentei mai frecvent se constată vicii de dezvoltare a formei – placenta fenestrată, bi- şi multilobată ş.a. Microscopic în partea prezentată a placentei se observă permanent modificări necrotice şi inflamatoare manifeste.

La naştere, în timpul deschiderii orificiului uterin, are loc dezlipirea placentei şi hemoragie, deosebit de gravă în prezentaţia centrală, care pericliteză viaţa mamei şi provoacă moartea fătului prin hipoxie. De aceea prezentaţia placentei este o patologie gravă, care necesită intervenţie chirurgicală. La implantarea blastocistului în afara cavităţii uterului survine sarcina extrauterină.

Anomalii de dezlipire a placentei sunt concrescenţa placentei *(pl. accreta)* şi dezlipirea ei prematură.

Concrescența placentei (pl. accreta) e cauzată de implantarea extrem de profundă a blastocistului (mai mult de jumătate din suprafața blastocistului), care conduce la pătrunderea vilozităților la diverse adâncimi în endometru și chiar în miometru. Totodată se observă o dezvoltare insuficientă a țesutului decidual, legată, probabil, cu endometrita, chiuretajul repetat al cavității uterului ș.a. Concrescența împiedică dezlipirea placentei după nașterea fătului și este însoțită de metroragii și necesită intervenție chirurgicală, chiar histerectomie.

Prematură se numește dezlipirea placentei survenită până la nașterea fătului. Cauzele ei nu sunt elucidate, se întâlnește mai frecvent în toxicozele gravidice. În dezlipirea prematură centrală între partea maternă a placentei și peretele uterin se formează un hematom, în prezentația marginală se observă metroragie. În caz de dezlipire prematură fătul moare din cauza hipoxiei intrauterine.

Anomaliile cordonului ombilical. Acest grup de vicii de dezvoltare include modificările lungimii, locului de inserție la placentă, dezvoltarea incompletă a vaselor, persistența canalului vitelin și al uracei.

E considerat s c u r t cordonul ombilical cu o lungime mai mică de 40 cm. El împiedică mișcările intrauterine ale fătului și poate favoriza apariția prezentației transversale sau pelviene. La naștere extensia cordonului ombilical scurt provoacă ruptura lui sau dezlipirea prematură a placentei. În cazuri extrem de rare la fătul dezvoltat vicios cordonul ombilical poate lipsi, placenta fiind fixată nemijlocit de corpul lui. Este considerat l u n g cordonul ombilical de 70 cm și mai mare. Un astfel de cordon poate condiționa circulara de cordon a părților corpului fătului, formarea nodurilor și procidența de cordon în timpul nașterii.

M o d i f i c ă r i l e i n s e r ț i e i c o r d o n u l u i o m b i l i c a l l a p l a c e n t ă. Inserția cordonului ombilical poate fi *centrală, excentrică, marginală și velamentoasă.* În patologie are importanță numai *inserția velamentoasă.* Această anomalie se dezvoltă în cazurile, când blastocistul se implantează în endometru cu partea opusă localizării embrioblastului. Cordonul ombilical se fixează de membranele fetale la o anumită distanță de la placentă, vasele lui trec între amnios și corion și sunt circumscrise de un strat subțire de țesut conjunctiv lax, care amintește gelatina lui Wharton. Aceasta contribuie la compresarea vaselor de către părțile fătului și lichidul amniotic, precum și la ruptura lor cu hemoragie la ruperea sacului amniotic în timpul nașterii.

Dintre a n o m a l i i l e v a s e l o r c o r d o n u l u i o m b i l i c a l are importanță și se întâlnește mai frecvent *aplazia uneia din arterele ombilicale,* care se combină cu alte vicii de dezvoltare ale fătului și placentei; în acest caz adesea se observă mortinatalitate. *Persistența canalului vitelin* condiționează formarea *fistulei ombilico-intestinale, chistului sau diverticulului Meckel, persistența uracei – la formarea fistulei ombilico-urinare* sau *chistului uracei.*

Anomaliile amniosului sunt sporirea sau reducerea cantității de lichid amniotic, aderențele amniotice sau strangulațiile, amniosul incomplet. Proveniența lichidului amniotic actualmente e legată de transsudarea din sistemul circulator al mamei și de secreția epiteliului amniotic. Proveniență fetale a lichidului amniotic i se dă o importanță mai mică. Resorbția se înfăptuiește prin tegumente, tractul digestiv și plămânii fătului, precum și suprafața fetală a placentei și membranelor. Către

momentul naşterii cantitatea de lichid amniotic este de 600 ± 10ml. În perioadele timpurii ale sarcinii el e transparent, apoi devine opalescent, albicios din cauza impurităţilor de solzi cornoşi ai epidermului descuamat al fătului, cristalelor de uree, picăturilor de lipide, lanugo.

Hidramniosul (polihydroamnion) prezintă creşterea cantităţii de lichid amniotic până la 2 l şi mai mult şi deseori e însoţit de fetopatii – boala hemolitică, fetopatia diabetică, uneori de embriopatii.

Oligoamniosul (oligohydroamnion) – reducerea cantităţii de lichid amniotic până la 500 ml şi mai puţin, deseori e însoţit de hipoplazia fătului şi a placentei şi de embriopatii. Nu s-a confirmat legătura dintre oligoamnios şi viciile de dezvoltare ale rinichilor şi plămânilor. Etiologia şi patogenia hidramniosului şi a oligoamniosului nu sunt elucidate.

Bridele amniotice (bride Simonard) reprezintă nişte travee sau filamente dense de ţesut conjunctiv hialinizat, situate între amnios şi suprafaţa fătului. La feţii la termen ele provoacă formarea unor şanţuri sau amputarea degetelor de la mâini, picioare, antebraţelor, gambei, coapsei, braţului. Rareori ele sunt fixate de trunchi. La embrion e posibilă acţiunea teratogenă a traveelor cu dezvoltarea hipoplaziei sau a malformaţiilor extremităţilor. Sunt deosebit de frecvente în oligoamnios. La baza genezei traveelor pot sta leziunile traumatice, inflamatoare şi de altă proveniență ale amniosului, se admite posibilitatea influenţelor ereditare.

O anomalie rar întâlnită este *amniosul incomplet*, când embrionul se află parţial în afara cavităţii amniotice, fapt care determină concreşterea lui cu corionul şi vicii de dezvoltare grave.

DEREGLĂRILE CIRCULAŢIEI SANGUINE

Ischemia difuză a placentei se observă în boala hemolitică asociată cu edem, stările posthemoragice, ca modificare postumă în moartea intrauterină a fătului. Macroscopic placenta e palidă, mai ales pe partea maternă. Microscopic se observă colabarea vaselor vilozităţilor terminale, formarea mugurilor sinciţiali. Ischemia este un indice al anemiei fătului, care uneori provoacă moartea lui.

Hiperemia difuză se observă în stările de hipoxie la mamă – afecţiunile sistemului cardiovascular ş.a., în refluxul dificil al sângelui prin vena ombilicală (circulara de cordon, noduli adevăraţi ş.a.).

Hemoragia poate fi din partea maternă a placentei, în caz de prezentaţie sau dezlipire prematură a ei, şi din partea fetală când survin hemoragii în stroma vilozităţilor în caz de nefropatie, boli infecţioase la mamă, şi în lichidul amniotic – *hemamnios* – în ruptura vaselor fetale.

Edemul se observă în boala hemolitică, bolile infecţioase, diabet şi nefropatii la mamă, în sindromul nefrotic congenital. Suprafaţa maternă a placentei e palidă, masa mărită. La examen microscopic se observă edemul stromei vilozităţilor şi mărirea lor de 2 – 3 ori.

Tromboza spaţiilor intervilioase se constată în toxicozele gravidice, bolile infecţioase la mamă. Trombii au formă rotundă şi suprafaţă netedă, culoare roşie, sunt stratificaţi. Dintre *emboli* sunt posibile cele microbiene şi cu celule tumorale.

Infarctul prezintă un focar de necroză a vilozităților, instalat ca rezultat al dereglării nutriției lor în caz de tulburări locale de circulație sanguină. Cel mai mare număr de infarcte se observă la "îmbătrânirea" fiziologică a placentei, cele mai voluminoase și numeroase – în afecțiunile mamei, care provoacă spasmul vaselor, tromboze (boală hipertonică, toxicoze grave, diabet ș.a.). Tulburările de circulație la făt nu conduc la infarcte, deoarece vilozitățile se alimentează cu sânge matern. Microscopic infarctul e de culoare albicioasă-galbenă, are formă conică sau neregulată, poate cuprinde câteva cotiledoane. Macroscopic se pun în evidență complexe de vilozități necrozate, circumscrise de sânge coagulat. Infarctul masiv al placentei poate cauza hipoxia fătului și mortinatalitate. Un număr mic de infarcte nu prezintă pericol pentru făt.

INFLAMAȚIA

Inflamația placentei – placentita –poate avea diferite localizări. Se distinge inflamația spațiilor interviloase – *interviluzită*, vilozităților – *viluzită* (de la *villus* –

Fig. 303. Deciduită bazală în pneumonia virotico-bacteriană la mamă. Inflamație leucocitară masivă (preparatul lui I.O.Harit).

Fig. 304. Intervilezită și vilezită în listerioză (preparatul lui I.O. Harit).

vilozitate), plăcii deciduale bazale – *deciduită bazală*, plăcii coriale – *corioamnionită placentară*. Inflamația cordonului ombilical se numește *funiculită*, a membranelor fetale – *amniocoriodeciduită parietală*. Inflamația poate fi provocată de virusuri, bacterii, protozoare, meconiu, fermenții proteolitici ai acestuia, modificările indicelui pH al lichidului amniotic. Inflamația infecțioasă a placentei poate condiționa îmbolnăvirea fătului și pereclita sarcinile ulterioare. Dar nu în toate cazurile inflamația placentei generează infectarea fătului, mai mult ca atât infectarea fătului, de exemplu, în unele infecții virale, poate avea loc în lipsa inflamației placentei.

Cea mai frecventă este *calea ascendentă de infectare a placentei în caz de scurgere precoce a lichidului amniotic şi* perioadă alichidică de lungă durată. Mai rar are loc *infectarea hematogenă* din sângele mamei prin arterele membranei deciduale.

Criteriul de bază al inflamaţiei placentei este infiltrarea ei cu leucocite (fig.303, p.575). Leucocitele pot migra din sângele mamei şi din sângele fătului în funcţie de localizarea inflamaţiei. În afară de infiltraţia leucocitară se observă dereglări ale circulaţiei sanguine, alteraţie, modificări productive.

În inflamaţiile virale infiltratele inflamatorii sunt de preferinţă limfocitare, se evidenţiază modificări caracteristice ale celulelor deciduale, sinciţiale şi ale amniosului, de exemplu, formarea unor celule gigante hipercrome în infecţia adenovirotică, celule citomegalice cu incluziuni în boala citomegalică, incluziuni intranucleare eozinofile şi bazofile în *herpes simplex*, varicelă cu formarea focarelor mici de necroză.

Pentru *infecţia bacteriană piogenă* e caracteristică inflamaţia sero-purulentă sau purulentă, uneori cu dezvoltarea flegmonului sau abceselor. În *listerioză* infiltratele au caracter leucocitar-histiocitar (fig.304, p.575), în stroma vilozităţilor se observă edem, endarterite, tromboflebite, uneori – listereloame. Se constată un număr mic de listerele. În *tuberculoză* în placentă apar focare cazeoase, foliculi cu celule epiteloide şi gigante, mai frecvent se afectează placa bazală. În *sifilis* masa placentei e mărită, edematiată, cu cotiledoanele voluminoase; la examen microscopic se observă edemul şi fibroza stromei vilozităţilor, endarterita obliterantă, focare de necroză. Modificările nu sunt specifice, diagnosticul poate fi pus numai la depistarea treponemei.

În *toxoplasmoză* se constată chisturi, pseudochisturi şi paraziţi liberi în focarele de necroze cu petrificări.În *malarie* în spaţiile interviloase şi vasele membranei deciduale se depistează un mare număr de agenţi patogeni, în ţesuturi – depuneri de pigment malaric.

INSUFICIENŢA PLACENTARĂ

Insuficienţa placentară reprezintă modificări patologice ale placentei, care o fac incapabilă de a exercita principalele funcţii de barieră: de transport, metabolică, endocrină, imună, hemodinamică, ceea ce provoacă moartea sau patologia fătului, nou-născutului.

Etiologia insuficienţei placentare e diversă. Au importanţă particularităţile genetice ale organismului matern, diferite afecţiuni extragenitale, complicaţiile sarcinii, combinarea cauzelor menţionate.

Patologia insuficienţei placentare depinde de dereglarea proceselor de implantare şi placentare – anomalii de implantare şi de structură ale placentei, de vascularizare, diferenţiere a vilozităţilor corionului.

Insuficienţa placentară poate fi acută şi cronică. În *insuficienţa placentară acută* au loc dereglări acute ale circulaţiei sanguine utero-placentare: dezlipirea prematură a placentei, infarcte vaste, colapsul spaţiilor interviloase, *placenta praevia.*

În *insuficienţa placentară cronică* deseori se observă combinarea dereglărilor circulatorii (infarcte, tromboze ale spaţiilor interviloase ş.a.) cu diverse variante de disembriogeneză a corionului vilos, de rând cu focare de structură normală a acestuia

şi modificări compensatoare-adaptative, defecte de inserţie a cordonului ombilical, procese inflamatorii.

Sindromul insuficienţei placentare este cauza mortinatalităţii în 57,8 % de decesuri.

Gradul insuficienţei placentare poate fi determinat după suprafaţa placentei, exclusă din circulaţia sanguină. Excluderea din circulaţia sanguină a mai mult de 10% din suprafaţa placentei prezintă risc pentru făt, mai mult de 30 % – este incompatibilă cu viaţa lui. Insuficienţa placentară acută mai frecvent provoacă mortinatalitate, cea cronică – hipotrofie, imaturitate, asfixia fătului prematur şi a nou-născutului.

PATOLOGIA PERINATALĂ

Perioada perinatală (literalmente "perioada din jurul naşterii") începe din a 196 zi de viaţă intrauterină a fătului (28 săptămâni de sarcină) şi se termină cu prima săptămână de viaţă extrauterină. În a 28 săptămână de sarcină masa fătului atinge 1000g, lungimea – 35 cm. Un astfel de făt e considerat viabil. Naşterea de făt cu masă mai mică se numeşte avort. În prezent s-au înregistrat cazuri de supravieţuire a feţilor cu o masă şi mai mică.

N o u - n ă s c u t u l este pruncul care a început să respire de sine stătător. N ă s c u t – m o r t este fătul la care în momentul naşterii lipseşte respiraţia şi ea nu poate fi declanşată pe cale artificială. Bătăile cordului la un astfel de făt pot continua un timp oarecare.

Mortinatalitatea şi mortalitatea copiilor în primele 7 zile după naştere se numeşte *mortalitate perinatală*. Pentru determinarea indicelui mortalităţii perinatale e necesar de a calcula în promile raportul dintre numărul de născuţi-morţi şi nou-născuţi decedaţi în primele zile faţă de numărul total de nou-născuţi.

Perioada perinatală, patologia şi mortalitatea acestei perioade se împart în a n t e n a t a l ă (până la naştere), i n t r a n a t a l ă (în timpul naşterii) şi p o s t n a t a l ă (după naştere) sau n e o n a t a l ă.

PREMATURITATEA ŞI SUPRAMATURITATEA

P r e m a t u r i sunt consideraţi nou-născuţii cu masa (în timpul naşterii) mai mică de 2500 g şi lungimea mai mică de 45 cm.

Cauzele prematurităţii sunt diverse: afecţiunile organelor genitale ale gravidei, infecţiile acute şi cronice, toxicozele gravidice grave (nefropatia, eclampsia), incompatibilitatea sângelui mamei şi a fătului ş.a.

Semne morfologice ale prematurităţii sunt: pufuşorul lung (lanugo) pe faţă, umeri, spate, moliciunea pavilioanelor urechilor, dezvoltarea insuficientă a unghiilor la degetele mâinilor şi picioarelor. La băieţi testiculele nu sunt coborâte în scrot, la fetiţe rămâne întredeschisă fanta genitală din cauza hipoplaziei labiilor. Oasele craniului sunt relativ moi. Nucleul de osificare în epifiza femurului lipseşte. La fătul matur nucleul de osificare al epifizei inferioare a femurului (nucleul Becler) constituie 5 – 7mm.

F ă t s u p r a m a t u r a t se consideră fătul născut după a 41 săptămână de sarcină. Printre feţii supramaturaţi mortinatalitatea este mai înaltă. Cauzele sarcinii prelungite nu sunt clare, ea se observă mai frecvent la primiparele "bătrâne".

Semnele morfologice ale supramaturității sunt deshidratarea, descuamarea și macerarea parțială a pielii, hipotrofia generalizată, nuclee de osificare în epifizele proximale ale tibiei și humerusului, care în normă la nou-născuți lipsesc. Se constată conținut redus de oxigen în sângele ombilical, oligoamnios. Lichidul amniotic, ombilicul, membranele fetale sunt colorate de meconiu, ceea ce indică hipoxia fătului. Starea de hipoxie progresantă în supramaturitate depinde de modificările involutive din placentă. Supramaturitatea poate provoca moartea antenatală și intranatală a fătului prin hipoxie.

ASFIXIA (ANOXIA)

Asfixia (din grec. *a* – particulă negativă și *sphygmus* – puls) este sufocarea și foamea acută de oxigen în legătură cu acumularea bioxidului de carbon și se caracterizează prin tulburarea respirației și circulației sanguine. Sensul *ad literam* al cuvântului "asfixie" nu corespunde interpretării lui. Prin asfixia fătului și nou-născutului se subînțelege nu sufocarea, ci anoxia, mai precis hipoxia, ce apare în perioada perinatală, fiind provocată de cauze diverse. *Anoxia* este lipsa completă a oxigenului în țesuturi. Anoxia adevărată practic nu are loc. De regulă, se constată *hipoxia* – foamea de oxigen, sau insuficiența de oxigen în țesuturile fătului. Termenul "asfixia" pentru starea de insuficiență de oxigen la făt și nou-născut e incorect, însă el continuă să fie folosit pe larg în medicină.

Asfixia ocupă locul principal în patologia perioadei perinatale și poate surveni în perioadele ante- și intranatală și după naștere. Asfixia ante- și intranatală este numită *asfixie intrauterină a fătului*, cea apărută după naștere – *asfixie a nou-născutului*.

Asfixia antenatală a fătului e legată nemijlocit de insuficiența placentară.

Etiologia și patogenia asfixiei intranatale. Asfixia intranatală, cu excepția insuficienței placentare, care joacă rolul principal în dereglarea adaptării fătului la stresul de naștere, poate fi provocată de complicațiile procesului de naștere: insuficiența contracțiilor uterine, prezentația pelviană a fătului, incongruența craniului fetal filierei genitale a mamei (bazin strâmt, macrosomia fătului), ruptura cordonului ombilical scurt, circulara de cordon cu încercuirea cordonului ombilical lung în jurul gâtului fătului, procidența de cordon cu comprimarea ansei ombilicale de către capul fătului ș.a.

Etiologia și patogenia asfixiei nou-născutului. La baza asfixiei nou-născutului stă dereglarea actului de respirație de sine stătătoare. Cauza dereglării respiratorii extrauterine rezidă în lezarea centrului respirator în caz de hipoxie intrauterină gravă, hemoragii intracraniene masive, declanșate atât în timpul nașterii, cât și la nou-născut, precum și de alte cauze, care împiedică reexpansionarea țesutului pulmonar, umplerea plămânilor cu aer. Deseori umplerea plămânilor cu aer este blocată de aspirarea lichidului amniotic și a conținutului filierei genitale a mamei în caz de sporire a conținutului de bioxid de carbon în sângele fătului în perioada intranatală. Bioxidul de carbon excită centrul respirator al fătului și el face mișcări respiratorii precoce, care conduc la aspirație. În aspirația profundă conținutul filierei genitale și lichidul amniotic umplu nu numai bronhiile, dar și sectoarele respiratoare ale plămânilor, împiedicând astfel metabolismul gazos; aspirația se observă mai frecvent la feții născuți la termen, deoarece centrul lor respirator e mai sensibil la hipoxie.

Prin urmare, dereglarea actului de respiraţie extrauterină poate fi o consecinţă a asfixiei intrauterine, iar în cazul nou-născutului, născut fără semne de asfixie intrauterină – a dezvoltării complicaţiilor pulmonare: pneumopatii şi pneumonie prin aspiraţie.

Anatomia patologică. *Hipoxia* e însoţită de atonia pereţilor vasculari, în special a patului microcirculator, ceea ce condiţionează hiperemia organelor interne. În caz de moarte antenatală a fătului prin insuficienţă de oxigen a c u t ă se constată doar hiperemia organelor interne. Diagnosticul de asfixie intrauterină acută nu poate fi pus fără o analiză detaliată a datelor clinice, nu numai din lipsa modificărilor morfologice, dar şi din cauza macerării învelişului cutanat, autolizei organelor interne. *Insuficienţa cronică de oxigen* dereglează permeabilitatea pereţilor vaselor (lezarea endoteliului şi a membranei bazale), provocând stază, edem, hemoragii şi modificări distrofice şi necrotice ulterioare în organe. Hemoragiile sunt condiţionate şi de dereglarea sistemelor de coagulare şi anticoagulare ale fătului (nou-născutului) cu *dezvoltarea coagulării intravasculare diseminate*. Trombii fibrinoşi multipli care apar în aceste condiţii în patul microcirculator condiţionează instalarea *coagulopatiei de consum*. Ultima, împreună cu dereglările permeabilităţii vaselor, provoacă hemoragii.

Macroscopic se constată sânge lichid întunecat în cavităţile cordului, cianoza tegumentelor şi a mucoaselor, hidropizia cavităţilor, hiperemia organelor interne şi encefalului, hemoragii peteşiale multiple pe pleura viscerală şi parietală, sub epicard în jurul vaselor coronare, în septurile şi stratul cortical al timusului. Plămânii sunt de o consistenţă cărnoasă, de culoare roşie-albăstrie, nu umplu cutia toracică, fragmentele de ţesut pulmonar nu conţin aer şi se scufundă în apă. În caz de reanimare şi respiraţie artificială în plămâni pot apărea zone aerate, constatându-se uneori ruptura alveolelor şi emfizemul interstiţial – vezicule de aer în interstiţiul pulmonar şi sub foiţele pleurale.

PNEUMOPATIILE

Pneumopatiile sunt modificări ale plămânilor, care cauzează asfixia nou-născuţilor. Din pneumopatiile nou-născuţilor menţionăm: atelectaziile (primare şi secundare), sindromul edematos-hemoragic, membranele hialine ale plămânilor.

Atelectaziile plămânului nereexpansionat după naştere se numesc primare, iar dacă nou-născutul deja a respirat – secundare. *Atelectaziile primare totale* ale ambilor plămâni se observă la feţii născuţi morţi. *Atelectaziile primare în focar* se constată la nou-născuţi în reexpansionarea incompletă a plămânului. În aspiraţia lichidului amniotic se dezvoltă *atelectaziile secundare prin obturaţie*. Atelectaziile se observă mai frecvent la feţii prematuri, deoarece plămânii imaturi se colabează uşor din cauza hipoplaziei ţesutului elastic, imaturităţii sistemului surfactantic antiatelectatic.

Factorul antiatelectatic – surfactantul – reprezintă o lipoproteidă elaborată de epiteliul alveolar. Granulele lui osmiofile pot fi evidenţiate cu ajutorul microscopului electronic numai la feţii născuţi la termen.

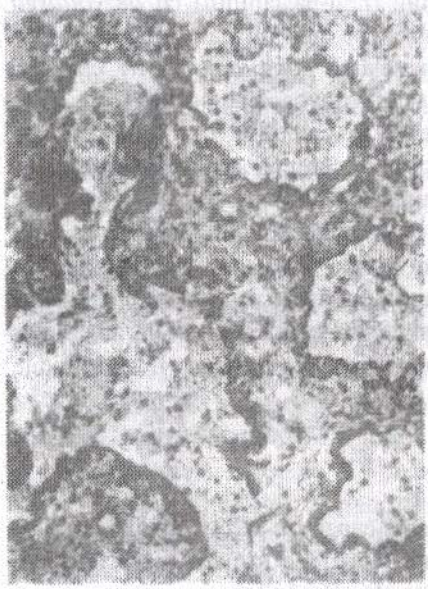
Atelectaziile survin de asemenea în dereglările actului de respiraţie, legate de hemoragiile intracraniene în asfixie şi traumatism de naştere.

Sindromul edematios-hemoragic este o dereglare a permeabilităţii capilarelor pulmonare ca urmare a hiperemiei lor excesive, cu dezvoltarea edemului difuz şi

hemoragiilor multiple în plămâni (fig.305). Deseori acest sindrom se combină cu sindromul sau boala membranelor hialine.

Membranele hialine ale plămânilor prezintă mase proteice condensate, colorate intens cu eozină, care aderă sub formă de inele la pereţii porţiunilor respiratoare ale plămânilor (fig.306). Conform datelor microscopiei imunofluorescente, membranele hialine constau în principal din fibrină; ele blochează metabolismul gazos în plămân. Sindromul are o evoluţie malignă – 40 % din nou-născuţi mor după 24 – 36 ore prin asfixie.

Sindromul edematos-hemoragic şi membranele hialine ale plămânilor se observă, în special, la feţii prematuri şi au aceleaşi mecanisme de dezvoltare: 1) imaturitatea ţesutului pulmonar cu alveole neorganizate, ceea ce reduce suprafaţa de respiraţie a plămânului; 2) absenţa sau insuficienţa de surfactant în plămânul imatur, necesar



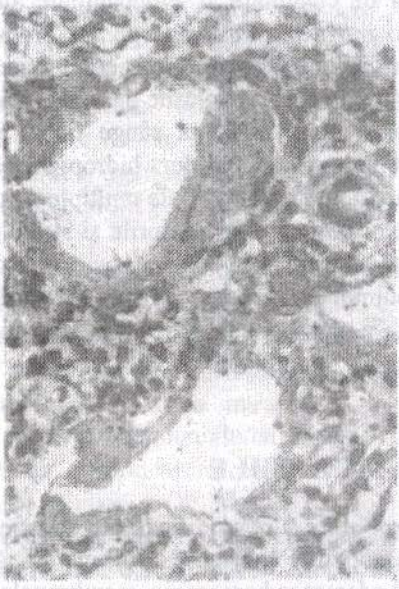


Fig. 305. Edem şi hemoragii în plămân.

Fig. 306. Membrane hialine în plămân.

pentru reexpansionarea plămânului în timpul inspiraţiei şi pentru prevenirea colabării complete a alveolelor la expiraţie; 3) anihilarea funcţiilor fibrinolitice ale ţesutului pulmonar din cauza imaturităţii fermenţilor fibrinolitici.

Atelectazia plămânului provoacă trecerea sângelui din inima dreaptă prin gaura ovală şi canalul arterial (Botallo) în inima stângă, ocolind plămânii. Hipoxia cu evoluţie progresivă dereglează procesele metabolice, în special în miocardul ventriculului stâng al cordului. Insuficienţa ventriculului stâng al inimii condiţionează la rândul său hiperemia excesivă a capilarelor pulmonare, însoţită de creşterea permeabilităţii lor şi transsudare. La început transsudatul se acumulează în interstiţiul plămânului, provocând edem, descuamarea şi mortificarea celulelor, care tapetează sectoarele respiratoare ale plămânilor. Dezgolirea membranei bazale şi sporirea

permeabilității patului capilar al plămânului e însoțită de transsudarea proteinelor plasmatice și fibrinogenului nu numai în interstițiul plămânului, dar și în lumenul alveolelor și în canalele alveolare. În lumenul sectoarelor respiratoare fibrinogenul se transformă în fibrină, care constituie carcasa structurală pentru formarea membranelor hialine. Din cauza capacităților fibrinolitice reduse ale țesutului pulmonar nu se produce liza, ci condensarea fibrinei și a proteinelor plasmei cu formarea inelelor hialinice, care aderă strâns la pereții alveolelor și canalelor alveolare. Membranele hialine ale plămânilor și sindromul edematos-hemoragic, se întâlnesc atât la prematuri cât și la copiii născuți la termen cu vicii cardiace congenitale, traumatisme intracraniene de naștere, fetopatie diabetică.

PNEUMONIILE

La nou-născuți se dezvoltă mai frecvent *pneumonia prin aspirație.* Agenții patogeni, de regulă cocii, nimeresc în căile respiratorii în perioada intranatală împreună cu lichidul amniotic aspirat, dacă acesta a fost infectat, sau după naștere în caz de ventilație artificială a plămânilor cu aparate speciale.

Simptomul morfologic caracteristic al pneumoniei prin aspirație la nou-născuți este prezența în bronhii, canalele alveolare și alveole a particulelor dense de lichid amniotic aspirat. La nou-născuți, în special la cei prematuri, pneumopatiile deseori se complică prin pneumonie de etiologie virotico-bacteriană. La ei pneumonia evoluează de cele mai multe ori cu predominarea componentului alterativ al inflamației.

TRAUMATISMUL DE NAȘTERE

Traumatismul de naștere reprezintă o leziune a țesuturilor și organelor fătului provocată de forțele mecanice care acționează în timpul travaliului. Traumatismul de naștere se deosebește de cel obstetrical, care survine la aplicarea manipulațiilor de declanșare a nașterii.

În prezent cota traumatismului de naștere s-a redus considerabil grație ameliorării asistenței obstetricale.

Etiologia și patogenia. Cauzele traumatismului de naștere rezidă în starea fătului, filierei genitale a mamei și dinamica procesului nașterii. Dintre cauzele condiționate de starea fătului menționăm: 1) embriopatiile – viciile de dezvoltare, însoțite de stază venoasă în țesuturile fătului; 2) fetopatiile însoțite de sindrom hemoragic; 3) hipoxia fătului ca rezultat al insuficienței placentare; 4) prematuritatea și supramaturitatea fătului. Țesuturile imature ale feților prematuri se rup ușor din cauza numărului redus de fibre elastice. Permeabilitatea vasculară e sporită. La nou-născuți, în special la cei prematuri, se constată insuficiență de protrombină și a factorilor VII, IX și X de coagulabilitate a sângelui din cauza imaturității organului care le produce – ficatul. Nu se exclude importanța carenței de vitamine K și P. Se observă o moliciune considerabilă a oaselor craniului fătului prematur, ceea ce condiționează compresiunea encefalului și apăsarea oaselor încurbate asupra țesutului cerebral în timpul nașterii.

Supramaturitatea e însoțită obligator de hipoxia țesuturilor fătului ca răspuns la modificările involutive din placentă, ceea ce de asemenea favorizează traumatizarea țesuturilor lui.

La cauzele, ce ţin de f i l i e r a g e n i t a l ă a m a m e i, se referă: 1) rigiditatea ţesuturilor canalului de naştere, care împiedică dilatarea lui în timpul trecerii fătului prin filiera genitală; 2) deformările bazinului, care modifică volumul lui (bazin strâmt, bazin rahitic); 3) tumorile filierei genitale; 4) oligoamniosul şi ruperea prematură a membranelor fetale, care în condiţii normale la angajarea capului depărtează ţesuturile filierei genitale, înlesnind astfel trecerea capului fătului.

La cauzele, ce ţin de d i n a m i c a p r o c e s u l u i d e n a ş t e r e, se referă: 1) naşterea vertiginoasă; 2) naşterea prelungită. În naşterile normale are loc acomodarea treptată a capului fătului la filiera genitală a mamei ca rezultat a modificării configuraţiei craniului – deplasarea unui os parietal faţă de altul, lucru posibil graţie neconcreşterii suturilor oaselor craniene. În timpul modificării configuraţiei craniului se dezvoltă obligator staza venoasă ca urmare a încetinirii curentului sanguin în sinusurile venoase ale pahimeningelui; în perioada dintre contracţii are loc rezoluţia temporară a acestei staze. În naşterea vertiginoasă nu există astfel de pauze . Staza venoasă creşte progresiv şi poate provoca rupturi şi hemoragii. Staţionarea îndelungată a capului fătului în canalul cervical uterin e însoţită de contracţia spastică a musculaturii uterului la nivelul contactului lui cu capul fătului, ceea ce de asemenea duce la instalarea stazei venoase îndelungate în encefalul fătului. În afară de aceasta, în naşterea prelungită se dereglează, de regulă, circulaţia utero-placentară şi placentaro-fetală şi se constată hipoxia fătului.

Patogenia. Hipoxia intrauterină a fătului are o importanţă deosebită în patogenia

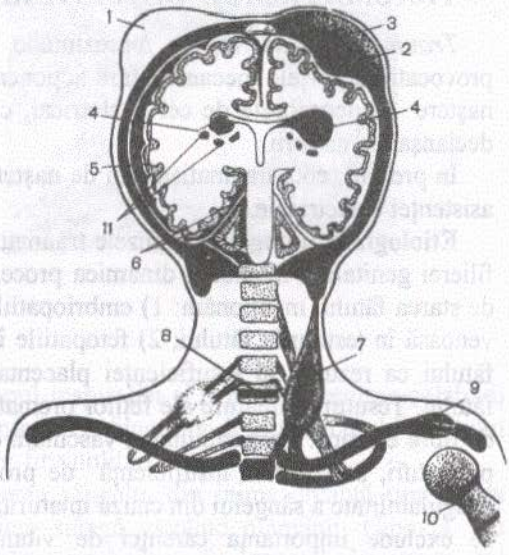


Fig. 307. Localizarea leziunilor în traumatismul de naştere.

1 – bosa sero-sanguină a ţesuturilor, moi; 2 – cefalohematom; 3 – hematom epidural; 4 – hemoragie în ventriculii cerebrali; 5 – hemoragie leptomeningeală; 6 – hemoragie în cortul cerebelului cu ruptură; 7 – hemoragie în muşchiul sterno-cleido-mastoidian cu ruptură; 8 – fractura vertebrei a VI cervicale; 9 – fractura claviculei; 10 – epifizeoliză; 11 – hemoragii intracerebrale.

traumatismului de naştere, deoarece provoacă staza venoasă, staze şi edem în ţesuturi, ceea ce se poate solda cu rupturi şi hemoragii. Dar nu se va confunda noţiunea de asfixie intrauterină cu cea de traumatism de naştere.

Anatomia patologică. B o s a s e r o - s a n g u i n ă a ţesuturilor moi (fig.307) se observă în părţile prezentate ale corpului fătului: regiunile parietală şi occipitală, pe

față, fese și pe organele genitale externe. Formarea acesteia e legată de diferența dintre presiunea intrauterină și cea atmosferică. În țesuturile moi apare edemul local, mici hemoragii petețiale. Peste 1 – 2 zile bosa dispare.

În caz de mici defecte dermice se poate observa infectarea țesuturilor cu dezvoltarea flegmonului.

Cefalohematomul (din grec.*kephale* – cap) este o hemoragie sub periostul oaselor craniului (fig.307, p.582), ce nu depășește niciodată limitele unui os. Mai frecvent se întâlnește cefalohematomul exterior al osului occipital sau parietal. Se resoarbe lent, se poate expune organizării cu osificare. În caz de infectare și supurație poate fi sursa meningitei purulente.

Hemoragiile în meninge sunt diverse.

Hemoragiile epidurale masive survin în leziunile oaselor craniului între suprafața interioară a oaselor craniene și pahimeninge – *cefalohematomul intern.* În regiunea oaselor boltei craniene se întâlnește relativ rar.

Hemoragiile subdurale se constată frecvent în ruptura cortului cerebelului, apofizei falciforme, sinusurilor transversal și drept, marei vene cerebrale interne (marea venă a lui Galen). Aceste hemoragii sunt vaste și se localizează pe suprafața creierului.

Hemoragiile leptomeningeale se localizează între arahnoidă și membrana vasculară și apar în ruptura venelor mici, confluente cu sinusul sagital și transversal. În ruptura cortului cerebelului ele pot acoperi complet trunchiul cerebral. Hemoragiile leptomeningeale în ruptura cortului cerebelului de cele mai multe ori sunt unilaterale și spre deosebire de cele asfixice sunt vaste.

Ruptura cortului cerebelului este cea mai frecventă formă de traumatism de naștere intracerebral al fătului, care duce la exit. Ea se produce prin extensia excesivă a uneia din foițe în modificarea configurației craniului. În timpul de față se întâlnește rar. Ruptura cortului cerebelului interesează una sau ambele foițe și este însoțită mai des de o hemoragie subdurală vastă în regiunea lobilor occipitali și temporali (fig.308, p.584). Compresiunea bulbului rahidian ca rezultat al edemului, tumefierii lui din cauza refluxului dificil al lichidului cefalorahidian, favorizează sfârșitul letal în caz de ruptură a cortului cerebelului.

Leziunea oaselor craniene sub formă de depresiuni, fisuri, rareori fracturi se întâlnește de cele mai multe ori în regiunea oaselor parietale în caz de aplicare a forcepsului.

Traumatismul măduvei spinării se observă în leziunea coloanei vertebrale la aplicarea manoperelor obstetricale. Măduva spinării se traumează de cele mai multe ori în regiunea vertebrei a VI cervicale mai puțin protejată de mușchi. Traumatismul măduvei spinării poate fi însoțit de hemoragii subdurale descendente. Trauma oaselor craniene și a măduvei spinării este în fond o traumă obstetricală.

Din toate oasele scheletului cel mai des este supusă fracturii *clavicula* fătului (vezi fig.307). Fractura se localizează în zona limitrofă dintre treimea medie și exterioară a claviculei.

Paraliziile extremităților superioare și a diafragmului la nou-născuți pot fi condiționate de traumarea rădăcinilor nervoase ale plexului cervical și brahial. *Traumatismul țesutului celulo-adipos subcutanat* deseori se observă la fetii cu o masă corporală mare sub formă de necroze cu dezvoltarea ulterioară a lipogranuloamelor. *Ruptura și hemoragiile în mușchiul sterno-cleido-mastoidian* duc la dezvoltarea

torticolisului. La examenul microscopic în majoritatea cazurilor se constată hipoplazia fibrelor musculare şi dezvoltarea ţesutului conjunctiv fibros, apărute, probabil, în perioada prenatală. Muşchiul modificat se rupe uşor în timpul travaliului. În prezentaţia p e l v i a n ă a feselor sunt posibile hemoragii în organele genitale externe. La băieţi uneori se observă *hematocel* – hemoragie în învelişurile testiculului. Hematocelul e periculos din cauza posibilei infectări şi supuraţii. Dintre organele interne se afectează mai frecvent ficatul şi suprarenalele. *Traumatismul de naştere a ficatului* se caracterizează prin ruptura parenchimului cu formarea hematoamelor subcapsulare. Deschiderea unui astfel de hematom în cavitatea abdominală poate duce la hemoragie letală. Hematoamele subcapsulare mici fără ruptura parenchimului sunt condiţionate de hipoxia fătului şi de boala hemoragică. *Hemoragiile subcapsulare* ale ficatului cu ruptura parenchimului apar în extracţia fătului la naştere în prezentaţia pelviană.

Hemoragii în suprarenale se întâlnesc rar, de obicei sunt unilaterale, în tanatogeneză au importanţă hemoragiile bilaterale, care probabil nu sunt cauzate de traumă, ci de hipoxie. Uneori se observă hematoame enorme cu distrugerea suprarenalei (fig.309). În cele din urmă are loc formarea chistului sau organizarea hematomului cu calcinoză şi sideroză, rareori este prezentă şi supuraţia.

DEREGLĂRILE PERINATALE ALE CIRCULAŢIEI SANGUINE CEREBRALE

Dereglările circulaţiei sanguine cerebrale la feţi şi nou-născuţi, conform datelor ediţiei a XX revăzute a clasificării OMS, sunt considerate ca forme nozologice de sine stătătoare şi se împart în două tipuri principale: hemoragii în ţesutul cerebral şi meninge, şi leziuni ischemice.

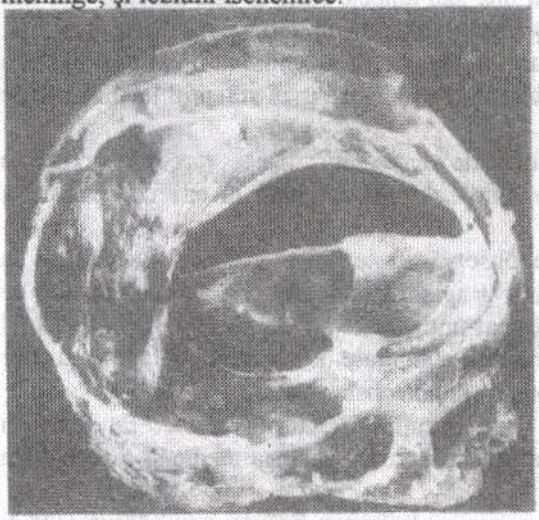


Fig. 308. Ruptura cortului cerebelului (preparatul lui M.A.Skvorţov).

Fig. 309. Hematom masiv al suprarenalei.

HEMORAGII ÎN CREIERUL MARE ŞI MENINGE

Etiologia şi patogenia. Cauza principală a dereglărilor circulaţiei sanguine cerebrale este *hipoxia cronică sau acută* a fătului, nou-născutului şi *traumatismul de naştere*. Mai rar cauza lor poate fi dereglarea hemocoagulării, infecţiile intrauterine şi postnatale, boala hemolitică a nou-născuţilor, malformaţiile congenitale de dezvoltare şi alte afecţiuni ale fătului şi nou-născutului.

În perioada antenatală rolul principal în patogenia hemoragiilor în creierul mare şi în meningele fătului îl joacă hipoxia cronică condiţionată de insuficienţa placentară cronică. Mai rar patogenia e legată de patologia fătului – de exemplu, de malformaţiile congenitale de dezvoltare, diverse embrio- şi fetopatii.

În perioada intranatală hemoragiile din creierul mare la făt pot fi condiţionate de hipoxia generată în insuficienţa placentară acută, hipoxia cronică suportată în perioada antenatală, traumatismul de naştere şi incapacitatea fătului de a se adapta la procesul naşterii. Cea de la urmă cauză se poate manifesta mai des prin patologia configuraţiei craniului fătului în timpul trecerii prin filiera genitală a mamei, prin prezentaţie pelviană a fătului, patologia actului de naştere (naştere vertiginoasă, naştere prelungită), care se pot însoţi de hipertensiune intracraniană sau fenomene de stază venoasă în vasele creierului mare al fătului, ceea ce contribuie la declanşarea hemoragiilor. La nou-născuţi cauza de bază a hemoragiilor este hipoxia, legată de dereglarea actului de respiraţie de sine stătătoare, însoţită de dezvoltarea pneumoniei. Hipoxia ante- sau intranatală suportată sau traumatismul de naştere al fătului, favorizează evoluţia hemoragiilor.

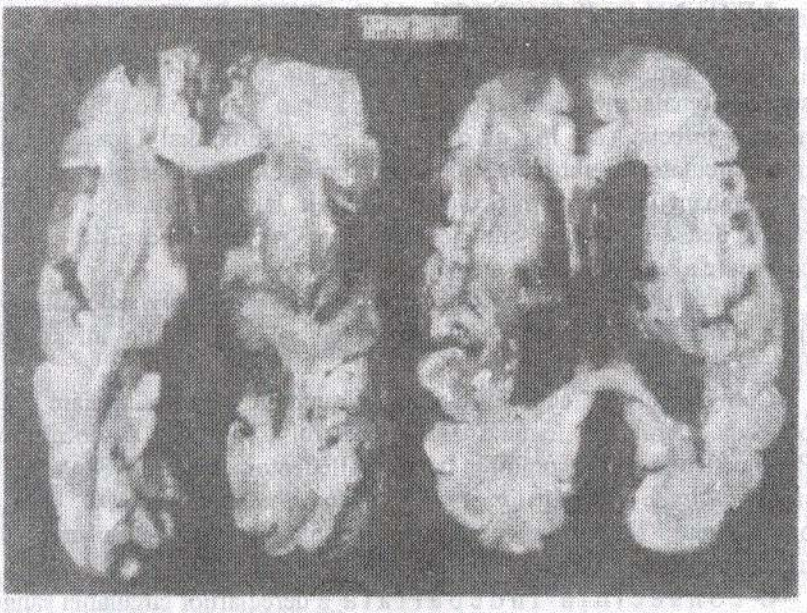


Fig. 310. Tamponada ventriculelor cerebrale în hemoragiile intraventriculare la nou-născut prematur.

Anatomia patologică. Se disting:1) hemoragii epi- şi subdurale, 2) leptomeningeale, 3) subependimale şi intraventriculare, 4) intracerebrale, inclusiv hemoragiile în cerebel.

Hemoragiile epi- şi subdurale, precum şi cele leptomeningiale vaste unilaterale se observă mai ales în traumatismul de naştere.

Hemoragiile leptomeningeale în hipoxie iau naştere din vasele meningelor prin diapedeză, de cele mai multe ori sunt multiple, peteşiale sau maculoase, localizate simetric fie în spaţiul subarahnoidian, fie sub arahnoidă. Sunt cea mai frecventă formă de hemoragii în perioada perinatală.

Hemoragiile subependimale se localizează sub ependimul mai ales al ventriculelor cerebrale laterale. Se întâlnesc, de regulă, la prematuri, în legătură cu imaturitatea patului lor vascular. Sunt sursa hemoragiilor intraventriculare cu tamponamentul ulterior posibil al cavităţii lor (fig.310, p.585).

Hemoragiile subependimale iau naştere mai frecvent intranatal, cele intraventriculare – la nou-născuţi.

Hemoragiile intraventriculare se pot răspândi prin toate ventriculele cerebrale cu tamponamentul cisternei cerebelo-tubulare şi a spaţiilor subarahnoidiene. Se pot asocia cu membranele hialine în plămânii nou-născuţilor.

Letalitatea în aceste cazuri este foarte înaltă.

Hemoragiile intracerebrale inclusiv şi intracerebeloase se întâlnesc relativ rar. Sunt generate mai ales de vasculitele infecţioase, tromboze. Se pot observa în boala hemolitică a nou-născuţilor. Au caracter de hematom sau infiltraţie hemoragică. Se localizează, de regulă, în substanţa albă a creierului mare.

LEZIUNILE ISCHEMICE ALE CREIERULUI MARE

Forma principală de leziuni ischemice ale creierului mare în perioada perinatală sunt leucomalaciile, care au o g e n e z ă p o l i e t i o l o g i c ă (hipoxia, patologia naşterii, infecţia ş.a.). În p a t o g e n i e rolul primordial îl joacă dereglările din patul microcirculator al substanţei albe paraventriculare a creierului mare. Se localizează predominant în jurul ventriculelor cerebrale laterale. Au aspectul unor focare mici relativ dense de culoare albicioasă-gălbuie, reprezentând nişte zone de necroză de coagulare a substanţei albe a creierului.

Infarctele ischemice şi hemoragice ale creierului mare se localizează în scoarţă şi în substanţa albă subcorticală. Apar mai ales în bolile infecţioase, însoţite de tromboză.

Consecinţele dereglărilor circulaţiei sanguine a creierului mare şi a meningelor în perioada perinatală depind de caracterul, volumul şi localizarea leziunilor. Prognosticul e mai favorabil în hemoragiile leptomeningeale. Se va lua în consideraţie *şi posibilitatea dereglărilor combinate ale circulaţiei sanguine*, ceea ce înrăutăţeşte prognosticul. Multe din dereglările circulaţiei sanguine a creierului mare sunt incompatibile cu viaţa.

O c o n s e c i n ţ ă î n d e p ă r t a t ă a dereglărilor circulaţiei sanguine cerebrale suportate este întârzierea considerabilă în dezvoltarea psihomotorie a copilului.

Dacă **moartea** survine în perioadele mai tardive ale copilăriei la un astfel de copil în encefal se pun în evidenţă câmpuri lipsite de celule nervoase sau necroza lor cu calcinoză, formarea chisturilor mici, glioză de focar sau difuză.

BOALA HEMORAGICĂ A NOU-NĂSCUŢILOR

Noţiunea de *boală hemoragică a nou-născuţilor* include un sindrom clinico-anatomic, caracterizat prin hemoragii interne şi externe, apărute la nou-născuţi în primele zile după naştere. Volumul acestor hemoragii variază în limite mari – de la hemoragii neînsemnate pe piele şi mucoase până la hemoragii letale în organele interne.

Etiologia şi patogenia. Afecţiunea e legată de ereditate sau de influenţa factorilor exogeni, de exemplu; folosirea de către gravidă sau de femeia care alăptează a unor medicamente, bolile infecţioase la nou-născut ş.a. Mecanismul dezvoltării acestei afecţiuni ţine de lezarea: 1) factorilor plasmatici de coagulare a sângelui – *coagulopatie;* 2) seriei trombocitare a hematopoiezei – *trombocitopatie;* 3) peretelui vascular – *angiopatie.*

Se va ţine cont, că la nou-născuţi, îndeosebi la cei prematuri, şi în condiţii normale e scăzută concentraţia de fibrinogen, activitatea protrombinei, factorilor V, VII, VIII, IX, X, XII, XIII, şi e redus numărul de trombocite. Permeabilitatea pereţilor vaselor este sporită din cauza structurii laxe a substanţei lor fundamentale, a conţinutului redus de fibre elastice din ţesutul conjunctiv şi a hipovitaminozei K. Însă în normă hemoragii nu apar datorită capacităţilor mari de acomodare ale nou-născuţilor la condiţiile noi ale mediului extrauterin de existenţă şi apar numai în caz de supraso'icitare progresivă în condiţii patologice.

Boala hemoragică se întâlneşte la 1–3 % de nou-născuţi, mai frecvent la cei prematuri. E tipică apariţia hemoragiilor în primele 3 zile după naştere sub formă de *scurgeri de sânge din bontul ombilical, vomitare sangvinolentă (haematemesis), melenă* – apariţia sângelui în materiile fecale în caz de hemoragii în lumenul intestinului, *hematurie, prezenţa sângelui în spută, hemoragii pe piele, mucoase, în organele interne.*

Anatomia patologică. H e m o r a g i i l e p u l m o n a r e pot ocupa uneori un lob întreg, o parte din acesta sau un segment de plămân. Pe secţiune suprafaţa focarelor este uscată, de culoare roşie-negrie, poate fi granulară. Pe pleură se constată hemoragii maculoase sau liniare. Microscopic hemoragiile se evidenţiază în regiunea septurilor conjunctive şi a foiţelor pleurale, în lumenul alveolelor, rareori – sub formă de manşoni în ţesutul peribronşic. În f i c a t iau naştere de regulă hematoame subcapsulare vaste, uneori cu deschidere în cavitatea abdominală. În s u p r a r e n a l e există hematoame masive, ce pot fi bilaterale. În r i n i c h i se pun în evidenţă hemoragii macromaculoase în stratul cortical şi în substanţa medulară. Drept sursă de hemoragii în t r a c t u l g a s t r o i n t e s t i n a l servesc scurgerile de sânge prin diapedeză din capilarele mucoasei, care provoacă eroziuni. Melena adevărată *(melena vera)* trebuie deosebită de melena falsă *(melena spuria),* ce apare la deglutiţia sângelui din filiera genitală a mamei în timpul naşterii.

Hemoragiile intracraniene (vezi *Asfixie (anoxie) Traumatismul de naştere, Dereglările perinatale ale circulaţiei sanguine cerebrale)*. O consecinţă a suportării bolii hemoragice este hemosideroza în focar a organelor.

Consecinţa depinde de forma bolii hemoragice, care stă la baza sindromului hemoragic. Forma bolii (sindromului) hemoragice se determină numai în baza comparaţiilor clinico-anatomice, deoarece modificările anatomopatologice sunt monotipice. *Coagulopatii ereditare recesive,* cuplate cu cromozomul sexual, sunt toate formele de *hemofilie,* de care suferă băieţii. Relativ caracteristice sunt hemoragiile masive din articulaţii, cefalohematoamele vaste. O *coagulopatie dobândită* este considerat sindromul de coagulare intravasculară diseminată a sângelui (sindromul CID), care se observă în asfixia intrauterină, membranele hialine ale plămânilor, boli infecţioase ş.a. La început în vasele organelor (preponderent în plămâni, suprarenale ş.a.) se formează numeroşi trombi fibrinoşi, după care se instalează un deficit de fibrină şi hemoragii multiple cauzate de coagulopatia de consum. La *trombocitopeniile congenitale* de geneză neclară se referă *trombocitopenia amegacariocitară* cu vicii de dezvoltare ş.a. În măduva oaselor în această afecţiune lipsesc megacariocitele. Din *trombocitopeniile dobândite* fac parte sindromul Kasabach-Merritt, *trombocitopenia în leucoza congenitală* (vezi *Hemoblastoze*), *trombocitopenia izoimună* ş.a. *Angiopatiile ereditare* se întâlnesc foarte rar, cele dobândite – foarte des, în deosebi în bolile infecţioase intrauterine şi postnatale (vezi *Fetopatiile infecţioase*).

BOALA HEMOLITICĂ A NOU-NĂSCUŢILOR

Boala hemolitică a nou-născuţilor este o fetopatie gravă, sau o maladie a perioadei neonatale, cauzată de influenţa anticorpilor mamei asupra organismului fătului sau a nou-născutului.

Etiologia şi patogenia. Afecţiunea se observă în caz de incompatibilitate a sângelui mamei şi a fătului după factorul Rh (mama e Rh-negativă, copilul Rh-pozitiv). *Factorul Rh* (factorul D) se conţine în eritrocitele fătului; pătrunderea sângelui fătului prin placentă provoacă elaborarea la mamă a anticorpilor, îndreptaţi împotriva factorului Rh din eritrocitele fătului. E suficientă o cantitate foarte mică de sânge fetal (aproximativ 1 ml), pentru a provoca imunizarea mamei. Dar în caz de incompatibilitate după factorul Rh dintre sângele mamei şi a fătului numai la unul din 200 de nou-născuţi se dezvoltă boala hemolitică, esenţa căreia constă în fond în distrugerea eritrocitelor fătului de anticorpii mamei. Boala hemolitică apare la copiii născuţi din graviditatea a doua şi următoarele, deoarece imunizarea mamei cu fiecare sarcină sporeşte. La prima sarcină imunizarea nu e atât de accentuată, că să se dezvolte boala hemolitică la copil. Imunizarea mamei este favorizată şi de transfuzia de sânge sau hemoterapia cu sânge, care conţine factorul Rh. Forme mai uşoare de boală hemolitică se observă în caz de incompatibilitate a mamei şi copilului după grupa sanguină. De exemplu, mama are grupa sanguină 0, copilul – grupa A sau B. În 2/3 de cazuri boala hemolitică apare în incompatibilitatea după factorul Rh şi numai în 1/3 de cazuri în incompatibilitatea după factorii A, B, O.

Clasificarea. Clinic se disting trei forme principale de boală hemolitică a nou-născutului: hidropsul congenital generalizat, anemia congenitală a nou-născutului şi

icterul grav al nou-născutului. Dezvoltarea unei anumite forme de boală hemolitică depinde de timpul şi masivitatea pătrunderii anticorpilor mamei, precum şi de durata influenţei lor asupra fătului. În caz de pătrundere masivă precoce a anticorpilor se observă fetopatia precoce şi moartea antenatală a fătului de 5 –7 luni sau fetopatia cronică care se manifestă prin forma edematoasă gravă a bolii hemolitice cu dereglarea maturizării ţesuturilor fătului *(hidrops faetus universalis)*. Dacă anticorpii pătrund mai târziu şi în cantităţi moderate, ia naştere forma mai uşoară anemică. Forma icterică intrauterin se dezvoltă rar, deoarece bilirubina este eliminată de placentă. La pătrunderea masivă a anticorpilor în timpul travaliului se dezvoltă forma icterică gravă postnatală a bolii hemolitice a nou-născutului *(icterus neonatorum gravis)*.

Anatomia patologică. Modificările anatomopatologice în caz de moarte intrauterină a fătului de 5–7 luni sunt modeste: studierea lor e dificilă din cauza macerării şi autolizei.

Autoliza (din grec. *autos* – singur, *lysis* – dizolvare) este autodigerarea, scindarea ţesuturilor organismului, realizată în condiţii sterile sub influenţa fermenţilor acestor ţesuturi. Fermenţii autolizei (catepsinele ş.a.) se activează numai la devieri neimportante ale pH mediului în direcţie acidă, de aceea acţiunea lor se manifestă la suspendarea proceselor oxidative din ţesuturile necrozate. *Macerarea* (din lat. *maceratio – înmuiere)* reprezintă o ramolire a ţesuturilor. La fătul decedat intrauterin macerarea are loc sub influenţa lichidului amniotic.

La făt se observă edemul feţei, o mărire moderată a ficatului, splinei. Microscopic se pot depista forme imature ale seriei eritrocitare în capilarele pulmonare, deoarece plămânii se supun mai slab autolizei şi macerării.

Fig. 311. Forma edematoasă a bolii hemolitice la făt la termen. Cardio-, hepato- şi splenomegalie (preparatul lui P.S. Gurevici).

În hidropsul congenital generalizat (forma edematoasă) pielea nou-născutului e pală, semitransparentă, strălucitoare, parţial macerată, pe alocuri cu hemoragii peteşiale. Ţesutul celulo-adipos subcutanat, ţesutul cerebral şi meningele sunt puternic edematiate, în cavităţile corpului se conţine transsudat. Ficatul e mărit considerabil, masa splinei se poate mări de 4–6 ori în comparaţie cu norma (fig.311). Timusul e atrofic. Inima e mărită pe contul hiperplaziei miocardului. Masa plămânilor e micşorată. Formarea nucleelor de osificare şi dezvoltarea generală a fătului sunt încetinite. Microscopic se constată eritroblastoză – focare de hematopoieză extramedulară, care constau în principal din eritroblaşti în ficat, splină, ganglionii limfatici, rinichi, timus. În ficat, suprarenale, encefal se observă hemoragii, modificări distrofice şi necrobiotice cu imbibiţie plasmatică şi necroză

fibrinoidă a pereţilor vaselor mici. Modificările din creier corespund *encefalopatiei hipoxice*. Necrozele din ficat dau naştere fibrozei în focar. Hemosideroza este exprimată moderat. În rinichi, chiar şi la feţii născuţi la termen, se observă o zonă vastă de glomeruli embrionari.

În forma anemică mai frecvent la feţii imaturi se observă o paloare generalizată a tegumentelor şi mucoaselor, uneori o impăstare slabă a ţesuturilor. Icterul lipseşte. Se constată anemia organelor interne. Ficatul şi splina sunt puţin mărite, microscopic în ele se pune în evidenţă o eritroblastoză moderată. Copiii deseori mor de pneumonia asociată.

În forma icterică gravă postnatală icterul apare spre sfârşitul primului nictemer sau a doua zi după naştere şi progresează rapid. Dacă nu se i-au măsuri corespunzătoare (exsangvinotransfuzie), la nou-născut se dezvoltă o leziune gravă a encefalului – *encefalopatia bilirubinică* (vezi *Distrofia*). Pătrunderea în encefal a bilirubinei indirecte toxice provoacă lezarea celulelor ganglionare până la mortificarea lor mai ales în sectoarele subcorticale – hipocamp, nucleii fundului fosetei romboide, olivelor inferioare, nucleul hipotalamic, nucleul palid, nucleul dinţat al cerebelului. Se pot afecta şi celulele scoarţei cerebrale. Nucleii enumeraţi se colorează intens cu bilirubină într-o culoare ocru-gălbuie şi la necropsie pe fondul icterului generalizat se determină icterul nuclear. Gradul de leziune a encefalului este agravat de hipoxie, care apare în caz de afectare a vaselor mici ale creierului. În ficat, pe lângă eritroblastoză şi hemosideroză difuză, există staze şi trombi biliari, uneori chiar cu formarea calculilor biliari; în rinichi – infarcte bilirubinice. Splina e mărită, densă, de culoare roşie-cafenie din cauza depunerilor de hemosiderină. Răspândirea şi volumul focarelor de eritroblastoză sunt mai puţin manifeste, decât în hidropsul congenital. La copiii, care au suportat boala hemolitică, pot rămâne defecte considerabile de dezvoltare a SNC chiar până la idioţie completă.

INFECŢIILE INFANTILE

AFECŢIUNILE CONDIŢIONATE DE HERPES-VIRUSURI

Actualmente într-un grup separat de infecţii herpetice umane sunt evidenţiate afecţiunile virale, condiţionate de virusurile care conţin ADN ale herpesului simplu, varicelei, citomegaliei, mononucleozei infecţioase.

HERPESUL SIMPLU

Herpesul (din grec. *"herpes"* – febră) este o boală infecţioasă, condiţionată de virusul herpesului simplu, care se caracterizează printr-o diversitate de manifestări morbide cu afectarea preponderentă a pielii, mucoaselor şi sistemului nervos. La adulţi herpesul adesea capătă o evoluţie cronică recidivantă. Răspândirea largă a virusului herpesului e legată de persistenţa lui de lungă durată în organismul omului şi de prezenţa formelor asimptomatice de infecţie.

Se disting formele acută şi cronică cu acutizări, precum şi *limitată* (localizată) şi *generalizată*. După manifestările clinice deosebim: herpesul pielii şi mucoaselor,

oftalmoherpes, herpes ginecologic, stomatită herpetică, meningo-encefalită herpetică, herpes generalizat (mai frecvent intrauterin).

Etiologia. Factorul nociv al *herpesului simplu* (herpes simplex) este virusul de tipul 1 şi 2, care conţine ADN şi este virulent pentru om. Leziunile pielii, mucoaselor şi oftalmoherpesul sunt de cele mai multe ori rezultatul contaminării cu virusul herpesului de tipul 1, forma genitală – de tipul 2. Poate avea loc contaminarea asociată cu virusurile de tipul 1 şi 2. Herpesul generalizat mai frecvent e cauzat de virusul de tipul 2.

Patogenia. Sursă de contaminare este bolnavul sau purtătorul de virus. Transmiterea infecţiei se înfăptuieşte prin contact, pe cale aerogenă, transplacentară şi prin transfuzii. Pătrunderea virusului în regiunea porţii de intrare la contaminarea prin contact sau pe cale aerogenă este însoţită de alterarea epiteliului cutanat sau a mucoasei cu dezvoltarea ulterioară a *limfadenitei regionale şi diseminarea hematogenă a virusului cu viremie şi virurie.* La diseminarea hematogenă a virusului contribuie absorbţia lui pe suprafaţa eritrocitelor, precum şi ingestia lui de către leucocite şi macrofagi după tipul fagocitozei incomplete. Viremia poate avea loc nu numai în formele generalizate de herpes, dar şi în cele localizate. Virusul herpesului dispune de un *neurotropism* înalt şi de aceea poate *persista un timp îndelungat* în ţesutul nervos, fără a provoca careva modificări morbide. În formele cronice de herpes, întâlnite de regulă la adulţi, acutizările infecţiei sunt legate de momente declanşatoare – suprarăcire, alte boli infecţioase ş.a. *Herpesul acut primar local* la copii se observă mai des la vârsta de la 6 luni până la 5 ani. *Formele generalizate* se întâlnesc în principal la nou-născuţi şi la copiii cu stări *imunodeficitare congenitale sau dobândite* şi alte stări ereditare.

Anatomia patologică. O formă larg *răspândită de herpes localizat* este afectarea epiteliului marginii roşii a buzelor, pielii de pe faţă, mucoasei cavităţii bucale, nasului, conjunctivei, organelor genitale. Se observă tumefiere, roşeaţă şi formarea treptată a veziculelor solitare sau multiple cu un conţinut seros sau sero-hemoragic, circumscrise de o zonă de edem şi hiperemie. Traumatizarea provoacă eroziuni şi exulceraţii mici.

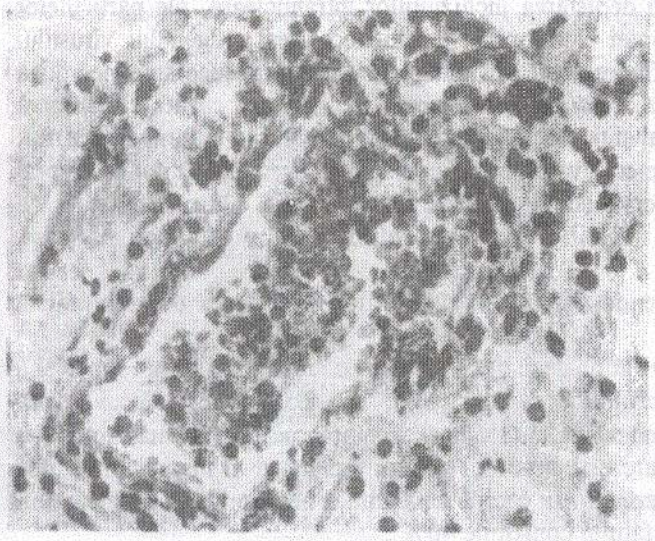


Fig. 312. Encefalită necrotică herpetică. Infiltraţie limfoidă perivasculară moderată.

La disecarea veziculelor se formează o crustă, care ulterior se descuamează. Microscopic în epiteliu se constată distrofie balonică cu mortificarea celulelor epiteliale şi acumularea exsudatului seros în epiderm. Dermul e edemaţiat, vasele lui sunt puternic hiperemiate, în ţesutul perivascular se constată infiltrate limfohistiocitare. Veziculele sunt înconjurate de numeroase celule gigante. În nucleele celulelor epiteliale se pun în evidenţă *incluziuni bazofile intranucleare,* circumscrise de o zonă clară – *corpusculii Cowdry* (după autorul care a constatat legătura acestor incluziuni cu virusul herpesului). În nucleele celulelor lezate pot fi evidenţiate cu microscopul electronic capsidele virusului, care pe măsura maturizării particulelor virotice pătrund din nucleu în citoplasmă, unde se pot include în vacuole. La mortificarea celulelor virusul se eliberează.

Meningoencefalia herpetică acută necrotică, condiţionată de virusul herpesului de tipul 2, se întâlneşte rar. Dă o letalitate de 80–90 %, iar în caz de supravieţuire a bolnavului duce la o demenţă profundă. La copii meningoencefalita herpetică se observă la contaminarea primară la o vârstă fragedă de la 5 luni până la 2 ani, în asociaţie cu leziuni cutanate se întâlneşte doar în 8 % de cazuri. În afară de calea hematogenă se admite de asemenea răspândirea virusului pe parcursul trunchilor nervoşi, fapt dovedit experimental.

În meningoencefalita herpetică encefalul e foarte flasc. Leptomeningele sunt hiperemiate, edemaţiate. Pe secţiune se văd focare de ramolisment ale ţesutului cerebral, uneori sub formă de cavităţi umplute cu un conţinut păstos opalescent rozcenuşiu. Se localizează cu predilecţie în regiunea emisferelor cerebrale. E considerată tipică lezarea lobilor temporali. Focarele pot fi mici sau foarte mari, situate local sau difuz, chiar până la lezarea totală a substanţei cenuşii a emisferelor cerebrale şi a nucleilor subcorticali. Trunchiul cerebral, cerebelul şi măduva spinării nu se afectează. Microscopic se constată edem şi *multiple necroze de colicvaţie ale substanţei cerebrale* cu prezenţa unei infiltraţii limfoide perivasculare neimportante, observată şi în leptomeninge pe fondul edemului şi hiperemiei lor. În vase se observă *vasculite şi trombovasculite productive,* care condiţionează hemoragii (fig.312, p.591). Diagnosticul se confirmă prin depistarea incluziunilor intranucleare ale particulelor virotice cu ajutorul microscopiei electronice şi prin decelarea antigenului virusului herpesului cu metoda imunofluorescentă. În unele cazuri menigoencefalita necrotică capătă o *evoluţie cronică cu acutizări periodice.* În astfel de cazuri se observă *hidrocefalie,* în ţesutul cerebral şi nucleii subcorticali se constată o mulţime de chisturi şi focare recente de necroze de colicvaţie, calcificare şi condensare a ţesutului cerebral (glioză). Microscopic se observă edem, necroze de colicvaţie, chisturi umplute cu corpi granuloşi, focare de calcificare, mici infiltrate limfoide perivasculare, proliferarea gliei astrocitare.

Sunt descrise cazuri unice de afectare a plămânilor sub formă de pneumonită interstiţială.

Infecţia herpetică intrauterină poate fi *generalizată* cu afectarea multor organe şi a SNC, sau sub formă de *leziune locală a SNC,* sau ca *formă mucocutanată.* Contaminarea are lor de la mamă pe cale transplacentară sau ascendentă, ante- sau intranatal. Sursă de contaminare este herpesul genital recidivant al mamei sau starea asimptomică de purtător de germeni. În caz de acutizare a herpesului în ultimele luni de sarcină riscul contaminării fătului constituie 40%.

Forma generalizată la nou-născuți dă o letalitate de 80%, afectarea izolată a sistemului nervos central – 50 %. Prognosticul formei mucocutanate e favorabil în caz de tratament corespunzător cu prevenirea infecției bacteriene secundare.

Herpesul generalizat congenital clinic evoluează în majoritatea cazurilor fără leziuni herpetice ale pielii și mucoaselor. F i c a t u l e mărit, pe secțiune e pestriț, cu focare albe-gălbui mici cu diametrul de 2–3 mm, diseminate în parenchim. În s t r a t u l c o r t i c a l a l s u p r a r e n a l e l o r se constată hemoragii punctiforme, în p l ă m â n i – mici focare de pneumonie. În e n c e f a l mai cu seamă în sectoarele paraventriculare, supra- și subtalamice, în lobii frontali abia se desluşesc focare de necroză. Uneori se constată glioză de focar, hidrocefalie moderată. Microscopic în f i c a t se pune în evidență necroza granulară. Necrozele se întâlnesc și în suprarenale, în splină, rinichi, măduva oaselor, plămâni, encefal. În f i c a t, pe lângă necroze, are loc discomplexarea și distrofia hepatocitelor, la periferia necrozelor – o infiltrație leuco- și limfocitară neesențială. Mai frecvent ca în alte organe se pun în evidență incluziuni bazofile intranucleare. În e n c e f a l se constată mici focare de necroză și modificări distrofice ale neuronilor în combinație cu focare de glioză.

Forma mucocutanată congenitală se caracterizează prin erupție veziculară pe tot corpul, pe față și extremități, chiar și pe palme, tălpi, care apar permanent timp de 2–3 săptămâni sau 1,5 luni. Se poate afecta mucoasa cavității bucale, nasului, faringelui, traheei, conjunctiva, se observă cheratoconjunctivită, limfadenită regională.

Prognosticul e favorabil, însă sunt posibile cazuri de generalizare a procesului cu sfârșit letal.

VARICELA

Varicela sau vărsatul de vânt – varicella (diminutiv de la *variola*) este o boală infecțioasă acută a copiilor, caracterizată prin erupție maculo-veziculară pe piele și mucoase. Sunt afectați mai ales copiii de vârstă preșcolară și de vârstă școlară inferioară. Până la vârsta de 2 luni și după 10 ani afecțiunea se întâlnește rar.

Etiologia și patogenia. Agentul patogen este un virus ce conține ADN, care face parte din grupul virusurilor herpesului (proxvirusul). Corpusculii elementari (corpus-

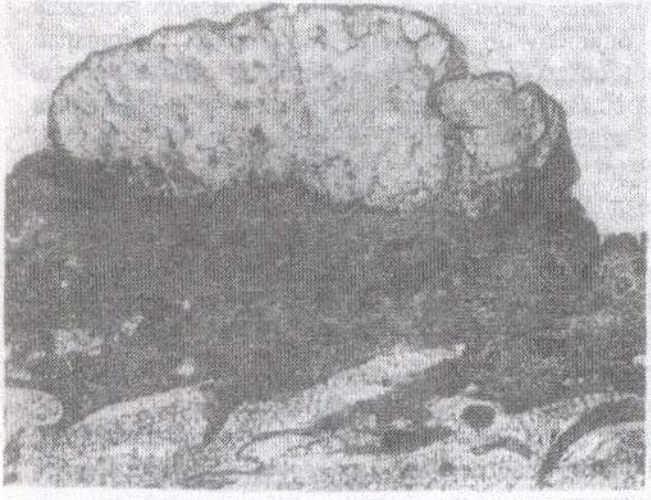


Fig. 313. Varicelă. Formarea veziculei în epiderm.

sculii Aragao) au aspect cocciform, dimensiunea de 16 – 120 nm. În cultura de țesuturi și în celulele umane se formează incluziuni *intranucleare eozinofile* și *bazofile*. Virusul varicelos e identic agentului patogen al *herpesului zoster*, deoarece se observă contaminare și imunizare încrucișată. Sursa de contaminare e omul bolnav, transmisia se înfăptuiește pe cale aerogenă. În cazuri rare are loc transmisia transplacentară cu dezvoltarea fetopatiei tardive sau a varicelei congenitale.

Virusul nimerește în căile respiratorii, pătrunde în patul vascular, unde în perioada de incubație se înmulțește. În virtutea ectodermotropismului virusul se concentrează în epiderm, precum și în epiteliul mucoaselor. Afecțiunea evoluează ușor, durează 2–3 zile, letalitatea nu depășește 0,01–0,05%. Însă în varicela fetală congenitală și varicela copiilor prematuri, a copiilor cu stări imunodeficitare congenitale, precum și a copiilor de vârstă școlară superioară cu stări imunodeficitare dobândite, de exemplu în caz de contaminare cu virusul imunodeficientei umane, leucoză, tumori maligne ș.a. varicela poate căpăta caracter de afecțiune gravă cu leziuni generalizate ale organelor interne și exit letal.

Anatomia patologică. Modificările macroscopice ale pielii încep cu apariția unor macule roșiatice puțin proeminente, care provoacă prurit și în centrul cărora se formează repede o v e z i c u l ă cu conținut transparent. Când vezicula se usucă puțin, centrul ei se excavează și se acopere cu o crustă brună-cenușie sau negricioasă. Veziculele se localizează preponderent pe trunchi și pe partea piloasă a capului, pe față și pe extremități numărul lor e mic. E tipică prezența veziculelor de vârstă diferită, ceea ce asigură polimorfismul erupției cutanate. În 40 % de cazuri se observă erupții pe mucoasa cavității bucale și a laringelui. Aici în virtutea macerării se formează eroziuni.

Microscopic procesul de formare a veziculelor pe piele începe cu *distrofia balonică a stratului spinos al epidermului*, tot aici se observă apariția *celulelor gigante polinucleare*.

Mortificarea epidermului duce la formarea unor cavități mici, care confluind dau naștere veziculelor umplute cu lichid seroc. Fundul veziculei este constituit din stratul germinativ al epidermului, acoperișul – din stratul cornos puțin ridicat (fig.313). În derm se observă edem, hiperemie moderată. *Eroziunile mucoaselor* reprezintă defecte ale epiteliului, țesutul conjunctiv al mucoasei și submucoasei e edemațiat, vasele sunt hiperemiate, se pot observa extravazate și infiltrate limfohistiocitare perivasculare sărace. În varicela cu *leziuni generalizate ale organelor interne* focare de necroză și eroziuni se constată în plămâni, ficat, rinichi, splină, pancreas, suprarenale, în mucoasa tubului digestiv, căilor respiratorii și uro-genitale. Macroscopic zonele lezate reprezintă niște focare mici de formă rotundă și de culoare cenușie-gălbuie, circumscrise de un nimb roșiatic-negricios, care se văd sub capsula ficatului, sub pleura plămânului și la incizie pot fi evidențiate în parenchimul organului. Microscopic aceste leziuni reprezintă *focare mici de necroză de coagulare* cu reacție celulară perifocală neesențială, circumscrise adesea cu o zonă de hemoragii. *Incluziunile virotice* se pun în evidență la periferia focarelor de necroză și în regiunea veziculelor cutanate din celulele cu fenomene de distrofie balonică.

Complicațiile sunt condiționate de infectarea secundară a erupțiilor cutanate, mai frecvent cu stafilococ. La copiii mici se poate dezvolta ușor *septicemia stafilococică*.

Sfârşitul letal survine în caz de asociere a septicemiei stafilococice sau de *leziuni generalizate ale organelor interne.*

CITOMEGALIA

Citomegalia (din grec. *cytos* – celulă, *megalos* – mare) este o infecţie virală cu lezarea atât a parenchimului, cât şi a stromei glandelor salivare, care induce formarea în ţesuturi a celulelor gigante cu incluziuni intranucleare caracteristice. Sunt afectaţi mai des copiii mai mici de 2 ani, la adulţi infecţia evoluează latent.

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen este un virus ce conţine ADN, care face parte din grupul virusurilor herpesului. În cultura ţesutului de fibroblaşti umani virusul formează *incluziuni intranucleare tipice;* poate fi separat de la omul bolnav din salivă, urină, laptele de femeie, secreţia vaginală, spermă, bilă, lichidul cefalorahidian şi din sângele proaspăt recoltat. Majoritatea adulţilor au în sânge anticorpi contra virusului citomegalic. Diagnosticul intravital poate fi confirmat prin depistarea celulelor citomegalice în sedimentul urinei, salivei, lichidului cefalorahidian sau cu ajutorul reacţiilor serologice. Patogenia nu este stabilită precis. *Virusul se localizează în glandele salivare,* mai frecvent în cea parotidă, unde el un timp îndelungat poate exista sub formă de infecţie latentă. În caz de slăbire a reactivităţii imune sau la copiii mici ia naştere *viremia şi generalizarea hematogenă* cu lezarea multor organe, manifestată prin dezvoltarea vasculitelor şi modificări citomegalice caracteristice ale endoteliului.

Evoluţia bolii depinde completamente de starea organismului celui afectat. La nou-născuţi, la prematuri şi la sugari se observă forme grave generalizate. La copiii mai mari de 2 ani forme generalizate se întâlnesc numai în prezenţa altei boli grave (leucoză, tumoare malignă, sepsis, afecţiuni imunodeficitare congenitale şi dobândite). E dovedită transmiterea transplacentară a virusului cu dezvoltarea embriopatiei, fetopatiei grave la născuţi-morţi şi a infecţiei generalizate la nou-născuţi. În placentă uneori se pun în evidenţă modificări citomegalice.

Anatomia patologică. Virusul provoacă mărirea dimensiunilor celulelor până la 30 – 40 μm şi *formează o incluziune intranucleară rotundă şi densă,* la început eozinofilă, mai apoi bazofilă. Incluziunea e circumscrisă de o zonă de transparenţă

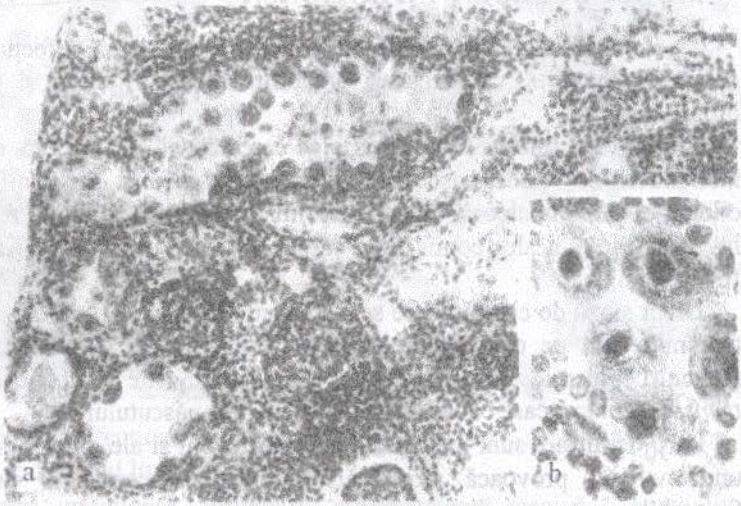


Fig. 314. Citomegalie generalizată.
a – metamorfoză citomegalică a celulelor epiteliului renal; b – incluziuni intranucleare.

sporită, membrana nucleară e bine conturată datorită distribuirii pe ea a blocurilor mici de cromatină şi a reziduurilor nucleolului. Tabloul conturat aminteşte ochiul de cucuvea.

Se disting formele de boală *localizată şi generalizată.* În *forma localizată* în glandele salivare se pun în evidenţă modificări citomegalice în epiteliul canalelor excretoare şi al acinilor şi infiltraţii limfohistiocitare cu scleroză ulterioară. Mai frecvent se afectează glandele parotide. În *forma generalizată* acelaşi proces are loc în multe organe – în plămâni, rinichi (fig.314, p.595), ficat, intestin, pancreas, suprarenale, timus ş.a. Mai mult ca atât, la copiii astenici şi la nou-născuţi în organe pot avea loc hemoragii şi necroze.

Forma generalizată congenitală, în afară de leziunile organelor interne, se caracterizează prin antrenarea în proces a encefalului, erupţie hemoragică pe piele, anemie hemolitică, trombocitopenie, icter.

Se observă encefalită cu formarea celulelor citomegalice, infiltraţii perivasculare şi focare de calcinoză în zonele subependimale. Focarele de calcinoză au aspect de sectoare dense galbene-albicioase, modificările sfârşind cu *hidrocefalie.* Afecţiunea peste câteva zile sau săptămâni duce la deces.

Forma generalizată dobândită a sugarilor se deosebeşte de cea generalizată congenitală prin *lipsa leziunilor cerebrale.* Se observă forme ale bolii cu lezarea predominantă a unui sau altui organ. În paralel cu prezenţa celulelor citomegalice în epiteliul bronhiilor şi în alveolocite în p l ă m â n i se dezvoltă peribronşita productivă şi pneumonia interstiţială de focar, în r i n i c h i – modificări citomegalice ale epiteliului tubilor, în i n t e s t i n – proces ulcerativ. Forma pulmonară deseori se complică prin pneumonie cu *Pneumocystis carinii,* în deosebi la copiii prematuri cu imunodeficienţe. Evoluţia bolii e de lungă durată.

Moartea survine din cauza asocierii altei infecţii acute sau din cauza bolii grave principale (leucoză, proces tumoral, SIDA ş.a.).

MONONUCLEOZA INFECŢIOASĂ

Mononucleoza infecţioasă (boala Filatov) este o boală infecţioasă acută, provocată de virusul herpetic cu afectarea predominantă a organelor şi ţesuturilor sistemului limfohistiocitar.

Etiologia şi patogenia. Majoritatea cercetătorilor consideră, că agentul patogen al mononucleozei infecţioase este virusul herpetiform Epstein-Barr. Însă problema etiologiei mononucleozei infecţioase nu poate fi considerată rezolvată definitiv. Se îmbolnăvesc mai ales copiii de la vârsta de 2 până la 10 ani (Kisleak N.S., Lenskaia R.V., 1978).

Drept sursă de contaminare serveşte omul bolnav sau purtător de virus. Infecţia se transmite atât pe cale aerogenă, cât şi alimentară şi prin contact. Sunt descrise izbucniri epidemice, mai ales printre copii. Există date despre posibilitatea *transmiterii transplacentare,* care condiţionează icterul nou-născutului.

Porţi de intrare sunt mucoasele bucofaringelui şi ale căilor respiratoare superioare, unde virusul provoacă modificări catarale caracteristice, care creează condiţii favorabile pentru asocierea infecţiei microbiene secundare, manifestată sub formă de *anginăvirotico-bacteriană.* Virusul disemineazăpe cale limfogenă şi pătrunde în

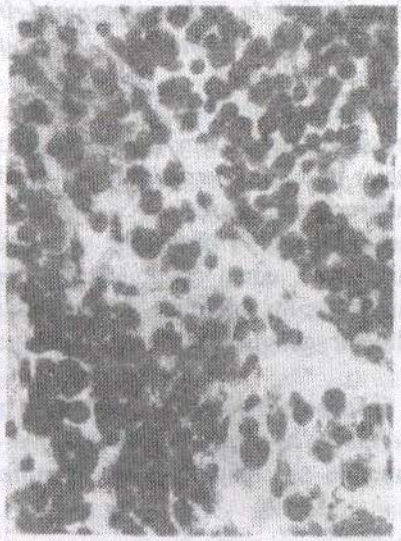
ganglionii limfatici, iar apoi pe cale hematogenă în ficat, măduva oaselor, splină, unde provoacă procese proliferative din partea celulelor histiomonocitare şi limfoide care nimerind în sânge fac să crească numărul de limfocite şi mononucleare atipice, numite *"limfocite macroprotoplasmatice"*.

Se presupune, că "limfocitele macroprotoplasmatice" sunt nişte limfocite-T modificate. La unii bolnavi mononuclearele atipice, ca şi limfocitele-T, formează rozete directe cu eritrocitele berbecului şi nu conţin pe suprafaţa lor imunoglobuline, ceea ce dovedeşte apartenenţa lor la populaţia de limfocite-T.

Clinic se disting forme de boală *tipice şi atipice*, care la rândul său pot fi uşoare, semigrave şi grave. La copiii mici mononucleoza infecţioasă evoluează mai grav, cu hepatosplenomegalie, neutropenie, trombocitopenie şi modificări din partea SNC mai pronunţate. Mai frecvent se observă amigdalito-faringite şi sindromul obstructiv al căilor respiratoare. Pentru formele atipice este caracteristică lipsa simptomelor principale ale bolii – anginei, febrei, erupţiei. Printre formele atipice se distinge cea *viscerală cu afectarea în principal a organelor interne şi SNC*.

Anatomia patologică. Decesul în mononucleoza infecţioasă se întâlneşte rar, şi de aceea modificările anatomopatologice au fost studiate în baza materialelor colectate prin biopsia amigdalelor sau amigdalectomie.

Macroscopic se constată o *mărire generalizată a ganglionilor limfatici* (în deosebi cervicali), *a splinei, ficatului, prezenţa anginei* cu tumefierea şi edemul inelului limfatic Pirogov-Waldeyer, uneori cu fenomene de diateză hemoragică. G a n g l i o - n i i l i m f a t i c i sunt moi, elastici, pe secţiune suculenţi, ţesutul e gălbui, cenuşiu-roşu cu sectoare de necroză alburii-gălbui. Amigdalele, inelul limfatic Pirogov-Waldeyer sunt mărite, edematiate, hiperemiate, uneori acoperite cu un depozit fibrinos sau sunt necrozate şi exulcerate. Splina e mărită, capsula încordată, pe secţiune e de culoare roşie-închisă, cu un raclat considerabil al pulpei. Ficatul e mărit, hiperemiat,



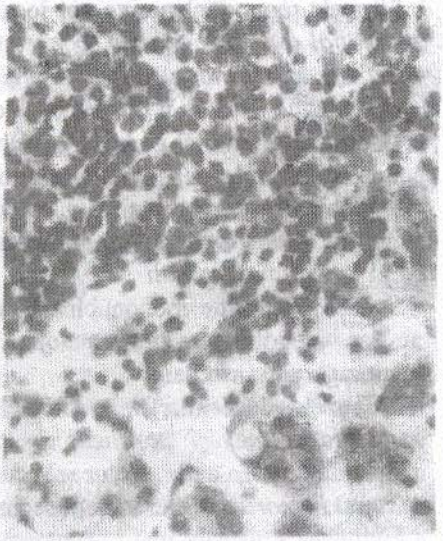


Fig. 315. Mononucleoză infecţioasă. Formarea celulelor mari mononucleare cu citoplasmă bazofilă în ganglionul limfatic.

Fig. 316. Mononucleoză infecţioasă. Inflamaţie mononucleară masivă a spaţiului portal al ficatului.

uneori icteric, structura lobulilor e accentuată. Se observă hiperemia leptomeningelor şi a ţesutului cerebral. Erupţia cutanată nu are caracter tipic, poate fi scarlatiniformă, rugeoliformă sau hemoragică. Structura microscopică a ganglionului limfatic e completamente frustă. Ţesutul ganglionului e constituit din celule macrofagale şi limfoide atipice. Uneori se întâlnesc celule gigante polinucleare. Capsula ganglionului limfatic şi ţesutul celular adiacent de asemenea sunt infiltrate cu mononucleare (fig.315, p.597). Se pot întâlni focare de necroză.

La biopsia repetată a ganglionilor limfatici în perioada de reconvalescenţă se constată restabilirea completă a structurii organului.

În amigdale şi splină modificările sunt analoage celor din ganglionii limfatici.

În amigdale în caz de asociere a infecţiei secundare se observă necroze cu exulcerarea epiteliului şi infiltraţie leucocitară. Proliferarea celulelor mononucleare are loc şi în ţesutul periamigdalian, în ţesutul interstiţial al glandelor salivare, în inelul limfatic Pirogov-Waldeyer, în peretele faringelui.

În splină se constată edem considerabil şi infiltrarea capsulei cu mononucleari, ceea ce poate duce la ruptura ei şi la exit prin hemoragie în cavitatea abdominală.

Modificările în măduva oaselor se manifestă sub formă de insuliţe de hiperplazie a celulelor limfoide şi monocitare.

Un semn caracteristic al mononucleozei infecţioase sunt modificările ficatului. Se formează infiltrate considerabile ca volum din celule limfoide, plasmocite şi mononucleare mari, localizate în traectele portale şi intralobular, arhitectonica lobulilor hepatici rămânând intactă (fig.316, p.597). Modificările distrofice ale hepatocitelor sunt moderate, uneori se pot observa colestaze, rareori – focare de necroză a hepatocitelor. Sunt descrise doar cazuri unice de evoluţie în ciroză hepatică. Infiltratele mononucleare se pot localiza în *plămâni, în endo- şi pericard, în ţesutul interstiţial din cord, rinichi, pancreas, în mucoasa şi submucoasa tractului gastro-intestinal, în musculatura striată, piele, glandele endocrine.*

Lezarea sistemului nervos se manifestă sub formă de meningoencefalită şi poliradiculonevrită. În *meningoencefalită* se constată edem, hiperemie, proliferarea celulelor limfoide, histiocitelor şi monocitelor în ţesutul perivascular al encefalului şi în leptomeninge, hemoragii şi distrofia celulelor ganglionare.

În *poliradiculonevrită* modificările sunt localizate în *rădăcinile nervoase spinale* şi în *ganglionii spinali* sub formă de hiperemie, edem şi tumefiere a rădăcinilor nervoase, infiltraţie mononucleară, leziuni ale tecilor mielinice. În ganglionii spinali au loc vacuolizarea şi cromatoliza celulelor ganglionare, proliferarea sateliţilor, hemoragii perivasculare.

Cauzele decesului în mononucleoza infecţioasă pot fi de cele mai multe ori *rupturile splinei şi paralizia de tip periferic a respiraţiei* ca rezultat al poli-radiculonevritei, care evoluează cu semne de paralizii evolutive, manifestări ale *diatezei hemoragice* sau infecţii secundare.

AFECŢIUNILE CONDIŢIONATE DE ARN-VIRUSURI

Din acest grup de afecţiuni vom studia rujeola şi parotidita epidemică.

RUJEOLA

Rujeola (*morbilli*, prescurtat din lat. *morbus* – boală) sau *pojarul* este o boală infecţioasă acută a copiilor, foarte contagioasă, caracterizată prin inflamarea catarală a mucoasei căilor respiratorii superioare şi a conjunctivei, însoţită de erupţii maculo-papuloase ale învelişului cutanat. Copiii până la vârsta de 3 ani şi adulţii se îmbolnăvesc rar de rujeolă.

În legătură cu vaccinările antirujeolice în masă ale populaţiei infantile a crescut incidenţa cazurilor de rujeolă printre adulţi.

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen al rujeolei este un virus ce conţine ARN şi care face parte din mixovirusuri, are dimensiunile de 150 nm, se cultivă în cultura de ţesuturi umane şi de pitecoide, unde se dezvoltă celule gigante tipice, depistate la bolnav în secreţia vestibulului faringian, căilor respiratorii superioare, în sânge şi urină. Boala se transmite pe cale aerogenă. Virusul nimereşte în căile respiratorii superioare şi pe conjunctivă. Se presupune, că poarta principală de intrare este sacul conjunctival, deoarece instilaţia serului de convalescent în primele 15 ore după contact cu bolnavul preîntâmpină îmbolnăvirea. În epiteliul mucoaselor virusul provoacă modificări distrofice şi pătrunde în sânge, provocând o viremie de scurtă durată, în urma căreia are loc dispersarea virusului în ţesutul limfoid, urmată de o remaniere imunologică. Viremia devine mai pronunţată şi mai de lungă durată, apare erupţia. O dată cu terminarea erupţiilor de pe piele virusul dispare din organism. Conform unor comunicări recente virusul rujeolei se poate afla timp îndelungat în organismul omului. Durata bolii e de 2 – 3 săptămâni. Virusul rujeolic posedă capăcitatea de a slăbi funcţia de barieră a epiteliului, activitatea fagocitară, precum şi de a reduce titrul de anticorpi antiinfecţioşi (de exemplu, a anatoxinei difterice). Această *stare de anergie* sporeşte brusc predispunerea bolnavilor la infectări secundare sau acutizează procesul cronic existent, de exemplu tuberculoza. Din această cauză, precum şi în legătură cu contagiozitatea înaltă şi capacitatea de a provoca izbucniri epidemice, rujeola pe vremuri era foarte periculoasă, îndeosebi pentru copiii de până la 2 ani, prematuri, cu tulburări de nutriţie, extenuaţi de afecţiuni premergătoare. Rujeola suportată lasă o imunitate stabilă.

Anatomia patologică. Pe mucoasa vestibulului faringian, traheei, bronhiilor, pe conjunctivă se dezvoltă inflamaţie catarală. Mucoasa e tumefiată, hiperemiată, sporeşte brusc secreţia de mucus, toate acestea fiind însoţite de guturai, tuse, lăcrimare. În cazuri grave pot apărea necroze, mucoasa devine opacă, de culoare galbenă-cenuşie, pe suprafaţa ei se văd cocoloaşe mici. Edemul şi necrozele mucoasei laringelui pot provoca spasmul reflector al musculaturii lui cu dezvoltarea asfixiei – aşa-numitului pseudocrup (crup difteric vezi *Difteria*). Microscopic pe mucoase se observă hiperemie, edem, distrofia vacuolară a epiteliului până la necrozarea şi descuamarea lui, hipersecreţia mucusului de către glandele mucoase şi o infiltraţie limfohistiocitară moderată.

Pentru rujeolă e caracteristică *metaplazia epiteliului mucoaselor în pluristratificat pavimentos*, observată în stadiile precoce (în a 5 – 6 zi de boală) şi reducerea

considerabilă a funcţiei lui de barieră. Metaplazia e legată de avitaminoza A locală. Consecinţe ale viremiei şi generalizării sunt enantemul şi exantemul.

Enantemul se pune în evidenţă pe mucoasa obrajilor la nivelul premolarilor inferiori sub formă de pete albicioase, numite *pete Bilşovski-Filatov-Koplik,* care anticipează apariţia erupţiei cutanate şi au o mare importanţă diagnostică.

Exantemul sub formă de erupţie papuloasă macromaculoasă apare pe piele la început după urechi, pe faţă, gât, trunchi, ulterior pe suprafeţele extensoare ale extremităţilor.

M i c r o s c o p i c elementele eruptive reprezintă nişte focare minuscule de edem, hiperemie, uneori extravazate cu infiltraţie limfohistiocitară perivasculară în stratul papilar. Se observă vacuolizarea epidermului chiar până la formarea focarelor mici de necroză, edem şi fenomene de cornificare incompletă (parakeratoză). În remisia modificărilor inflamatorii proliferarea epiteliului normal provoacă detaşarea zonelor de cornificare anormală şi de necroză, fenomen însoţit de *descuamaţie* (furfuracee) *de focar.* În ganglionii limfatici, splină, organele limfoepiteliale din tubul digestiv se observă proliferarea şi plasmatizarea zonelor B-dependente şi mărirea centrelor germinative ale foliculilor. În amigdale, apendicele vermicular şi în ganglionii limfatici se pun în evidenţă *macrofagi giganţi polinucleari.*

În rujeola necomplicată în septurile interalveolare ale plămânilor se formează focare miliare şi submiliare de proliferare a celulelor limfoide, histiocitare şi plasmatice. E posibilă dezvoltarea *pneumoniei interstiţiale,* în cadrul căreia în pereţii alveolari se formează *celule gigante bizare – pneumonie rujeolică gigantocelulară.* Însă legătura acestei pneumonii cu virusul rujeolic până când nu e dovedită.

În cazuri relativ rare în primele zile de boală se observă simptome de *encefalită rujeolică.* Procesul se manifestă prin infiltraţii perivasculare din celule gliale şi elemente mezenchimale, care se localizează mai ales în *substanţa albă a encefalului.*

Complicaţiile. Printre complicaţii locul principal îl ocupă *leziunile bronhiilor şi ale plămânilor,* cauzate de asocierea infecţiei secundare virale sau bacteriene (fig.317). Se afectează nu numai membrana internă a bronhiilor *(endobronşită),* dar şi cea medie *(mezobronşită)* şi exterioară *(peribronşită). Panbronşita* adesea are caracter *necrotic* sau *supurativ-necrotic.*

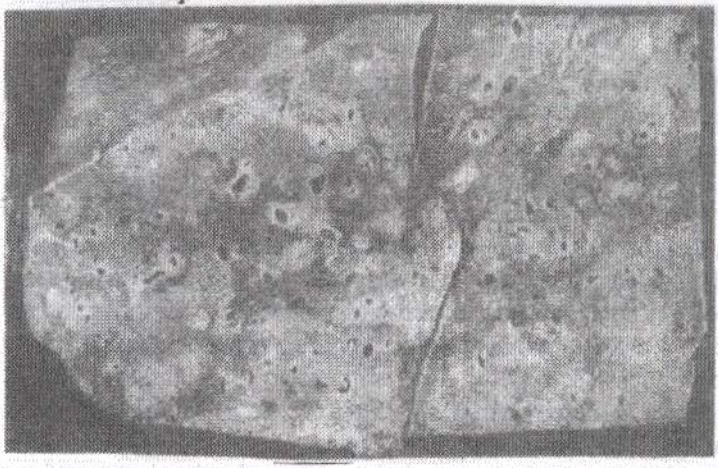


Fig.317. Panbronşită necrotică şi pneumonie peribronşică în rujeolă, complicată prin infecţie bacteriană secundară.

Bronhiile lezate pe secţiunea unui astfel de plămân au aspect de focare galbene-cenuşii, foarte asemănătoare cu foliculii tuberculoşi. Un atare proces serveşte drept sursă de dezvoltare a bronşectaziilor, abceselor pulmonare, pleureziei purulente.

Propagarea procesului în parenchimul pulmonar peribronşic adiacent duce la instalarea *pneumoniei peribronşice*, iar ulterior la o *leziune cronică a plămânilor* ce sfârşeşte cu *pneumoscleroză*.

Metodele contemporane de tratament asigură evitarea complicaţiilor pulmonare enumerate. A d i s p ă r u t de asemenea şi gangrena umedă a ţesuturilor moi ale feţii *(noma)*, întâlnită pe vremuri în rujeola cu complicaţii.

Moartea bolnavilor de rujeolă e condiţionată de complicaţiile pulmonare, precum şi de asfixie în caz de pseudocrup. Seroprofilaxia şi vaccinarea au dus la scăderea bruscă a morbidităţii şi mortalităţii prin rujeolă.

PAROTIDITA EPIDEMICĂ

Parotidita epidemică (parotitis epidemica) reprezintă o boală infecţioasă acută cu dezvoltarea modificărilor inflamatorii locale, mai ales în interstiţiul glandelor parotide. Sunt afectaţi mai frecvent copiii de 5 – 15 ani, precum şi tinerii de 18 – 25 ani, mai frecvent bărbaţii.

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen este un virus ce conţine ARN cu dimensiunea de 150 nm, care face parte din grupul mixovirusurilor. Sursa de contaminare este omul bolnav. Contaminarea se produce pe cale aerogenă. Porţile de intrare sunt mucoasele cavităţii bucale, nasului, faringelui cu dezvoltarea *viremiei* ulterioare şi *fixarea virusului în glandele salivare şi în alte glande*, precum şi în SNC. În glandele salivare virusul se multiplică şi de aici se elimină în cantităţi enorme cu saliva. Durata bolii este de 7-9 zile. Afecţiunea lasă o imunitate stabilă.

Anatomia patologică. Mucoasa cavităţii bucale în jurul canalului glandei parotide (canalul Stenon) e hiperemiată, edematiată, edemul se răspândeşte pe ţesutul celular al regiunii parotidiane şi pe gât. *Glandele salivare*, dintre care mai frecvent se afectează cele parotide, sunt hiperemiate, în ele dezvoltându-se *parotidita interstiţială bilaterală*. În interstiţiul glandei se observă edem, hiperemie şi infiltraţie limfocitară pronunţată în jurul ductulilor şi a acinilor, în lumenul ductulilor are loc condensarea secreţiei, exsudatul inflamator lipseşte. Modificări analoage se pot observa în interstiţiul testiculului *(orhită)*, în ovare *(ooforită)*, în pancreas *(pancreatită)*. În caz de orhită se poate dezvolta scleroza cu atrofia parenchimului, fapt care duce la *azospermie*. E posibilă dezvoltarea *meningitei seroase* şi *meningo-encefalitei* cu edem, hiperemie şi infiltraţie limfocitară perivasculară în substanţa albă a encefalului. *Celulele ganglionare nu se afectează*. Rareori cauza morţii poate fi lezarea SNC.

AFECŢIUNILE PROVOCATE DE BACTERII

TUSEA CONVULSIVĂ

Tusea convulsivă (peritussis) este o boală infecţioasă acută a copiilor, caracterizată prin lezarea căilor respiratorii cu dezvoltarea unor accese tipice de tuse spasmodică. Uneori boala se întâlneşte la adulţi.

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen – bacilul Bordet-Gengou – se depistează în secreţia din rinofaringele bolnavilor. Contaminarea se efectuează pe cale aerogenă. Mecanismul dezvoltării acceselor de tuse spasmodică e complicat. Drept poartă de intrare a infecţiei serveşte mucoasa căilor respiratorii superioare, unde are loc înmulţirea microbului. Produsele de scindare ale agentului patogen *(endotoxina)* provoacă *excitarea receptorilor nervoşi ai laringelui,* apar impulsuri care fiind transmise în SNC provoacă instalarea în el a unui focar persistent de excitaţie. Datorită nivelului redus de excitaţie a centrelor nervoase şi a receptorilor e suficientă o iritaţie nespecifică minimă pentru a provoca un acces de tuse spasmodică. Se dezvoltă *"nevroza căilor respiratorii"*, manifestată clinic prin expiraţii repetate succedate de o inspiraţie convulsivă profundă: o atare alternare a expiraţiei şi inspiraţiei se repetă de mai multe ori, sfârşind cu eliminări de spută filantă sau vomitare. Spasmul laringelui, musculaturii bronşice, vaselor periferice, vomitarea şi alte simptome sunt o dovadă a excitării nu numai a centrului respirator, dar şi a altor centre vegetative. *Accesele de tuse spasmodică provoacă stază* în sistemul venei cave superioare, care amplifică dereglările circulaţiei sanguine de geneză centrală, şi conduc la *hipoxie.* Tusea convulsivă la sugari evoluează deosebit de grav, la ei accese de tuse spasmodică nu se observă, echivalentul lor fiind accesele de apnee cu pierderea cunoştinţei şi asfixie. Durata bolii e de 1,5 – 3 luni.

Actualmente graţie seroprofilaxiei şi vaccinării în masă gravitatea evoluţiei şi morbiditatea s-au redus esenţial, letalitatea nu depăşeşte câteva zecimi de procent.

Anatomia patologică. În caz de moarte în timpul unui acces faţa e păstoasă, se observă acrocianoză, hemoragii pe conjunctive, pielea feţei, mucoasa cavităţii bucale, pe foiţele pleurale, pericard.

Mucoasa c ă i l o r r e s p i r a t o r i i e hiperemiată, acoperită cu mucus. Plămânii sunt supuşi unei distensii emfizematoase, sub pleură se pun în evidenţă vezicule aerifere situate în lanţ – *emfizem interstiţial.* De aici aerul poate pătrunde în mediastin, răspândindu-se pe ţesutul celular de pe gât şi trunchi. În cazuri rare se dezvoltă *pneumotoraxul spontan.* Pe secţiune plămânii sunt congestionaţi, cu porţiuni excavate de atelectazie. Microscopic pe mucoasa l a r i n g e l u i , t r a h e e i , b r o n h i i l o r se depistează fenomene de *catar seros:* vacuolizarea epiteliului, hipersecreţia mucusului, hiperemie, edem, infiltraţie limfohistiocitară moderată; în p l ă m â n i – bronhiile mici sunt în stare de spasm cu conturul festonat; în p a r e n c h i m u l p u l m o n a r – edem, hiperemie, atelectaze.

La s u g a r i e posibilă propagarea bronhogenă a inflamaţiei cu dezvoltarea *bronhopneumoniei nodulare diseminate de tuse convulsivă.* În acest caz în alveole se pune în evidenţă exsudat sero-leucocitar şi chiar fibrinos cu un mare număr de bacili Bordet-Gengou. Însă nici în astfel de cazuri nu poate fi exclusă o infecţie mixtă.

În e n c e f a l se observă edem, hiperemie, mici extravazate, rareori – hemoragii masive în meninge şi în ţesutul cerebral. Dereglările circulaţiei sunt deosebit de pronunţate în formaţia reticulară, nucleii nervului vag, bulbului rahidian. Ele duc la *distrugerea neuronilor.* Pentru tusea convulsivă e tipică apariţia rupturilor şi *formarea ulceraţiilor mici pe frâul limbii,* condiţionate de frecarea acestuia de dinţii frontali în timpul acceselor de tuse.

Complicaţiile depind de asocierea infecţiei secundare. În acest caz se dezvoltă panbronşita şi pneumonia peribronşică, asemănătoare cu cea observată în rujeolă.

Sfârşitul letal actualmente se întâlneşte rar, îndeosebi la sugari prin asfixie, pneumonie, în cazuri rare de pneumotorax spontan.

DIFTERIA

Difteria (*diphteria* din grec. *diphtera* – peliţă, membrană) este o boală infecţioasă acută, caracterizată printr-o inflamaţie preponderent fibrinoasă la nivelul fixării primare a agentului patogen şi prin intoxicaţie generală, cauzată de absorbţia exotoxinei microbului. Se îmbolnăvesc mai frecvent copiii, de regulă cei mai mari de 7 ani.

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen – bacilul difteric – face parte din familia corinebacteriilor, care elimină exotoxină. Sursa de infectare sunt purtătorii sănătoşi de germeni, într-o măsură mai mică – bolnavii. Exotoxina agentului patogen al difteriei dispune de capacitatea de a inhiba biosinteza fermenţilor ciclului respirator, de aceea ea paralizează respiraţia tisulară, modifică procesele colinergice, dereglează sinteza catecolaminelor şi duce la acumularea lor în ţesuturi. În raport cu agentul patogen difteria reprezintă o *infecţie locală,* deoarece *diseminarea hematogenă nu are loc.*

Bacilul difteric se înmulţeşte în regiunea porţilor de intrare pe mucoase şi elimină exotoxină, absorbţia căreia depinde întru totul de particularităţile structurii mucoasei şi de profunzimea modificărilor locale. Local exotoxina provoacă necroza epiteliului, dilatarea paretică a vaselor cu dereglarea permeabilităţii lor, edemul ţesuturilor şi ieşirea fibrinogenului din patul vascular. Fibrinogenul sub influenţa tromboplastinei tisulare se coagulează. Pe suprafaţa mucoasei lezate se formează o pseudomembrană fibrinoasă. *Exotoxina* acţionează mai ales asupra *sistemelor cardio-vascular, nervos* şi a suprarenalelor, generând dereglări hemodinamice în organism, iar *eliminarea* exotoxinei din organism este însoţită de lezarea preponderentă a *epiteliului tubilor renali.* Dezvoltarea *formelor grave de difterie toxică şi hipertoxică,* înregistrate până la aplicarea imunizării active, se explică prin sensibilitatea sporită faţă de toxina difterică.

Anatomia patologică. M o d i f i c ă r i l e l o c a l e se constată pe mucoasa vestibulului faringian, amigdalelor faringiene, căilor respiratorii superioare. Uneori se întâlneşte difteria organelor genitale la fetiţe, conjunctivei, plăgii.

În difteria v e s t i b u l u l u i f a r i n g i a n şi a a m i g d a l e l o r ultimele sunt mărite, mucoasa e hiperemiată, acoperită cu pseudomembrane dense de culoare galbenă-albicioasă (fig.318, p.604). Ţesuturile moi ale gâtului sunt edematiate. În formele grave toxice edemul e foarte pronunţat şi se poate răspândi pe suprafaţa anterioară a cutiei toracice. Inflamaţia are caracter *difteroid.* Straturile superioare ale epiteliului sunt necrozate, mucoasa e îmbibată cu exsudat fibrinos cu un amestec de

leucocite, care formează depozitări masive pe suprafaţa ei. Deoarece mucoasa vestibulului faringian şi a amigdalelor este tapetată cu epiteliu pluristratificat pavimentos, care aderă strâns la ţesutul conjunctiv subiacent, pseudomembrana fibrinoasă nu se detaşează un timp îndelungat, ceea ce creează condiţii pentru absorbţia toxinei. De aceea tipul difteroid de inflamaţie în difteria vestibulului faringian şi amigdalelor totdeauna este însoţit de modificări generale, care depind de toxemie.

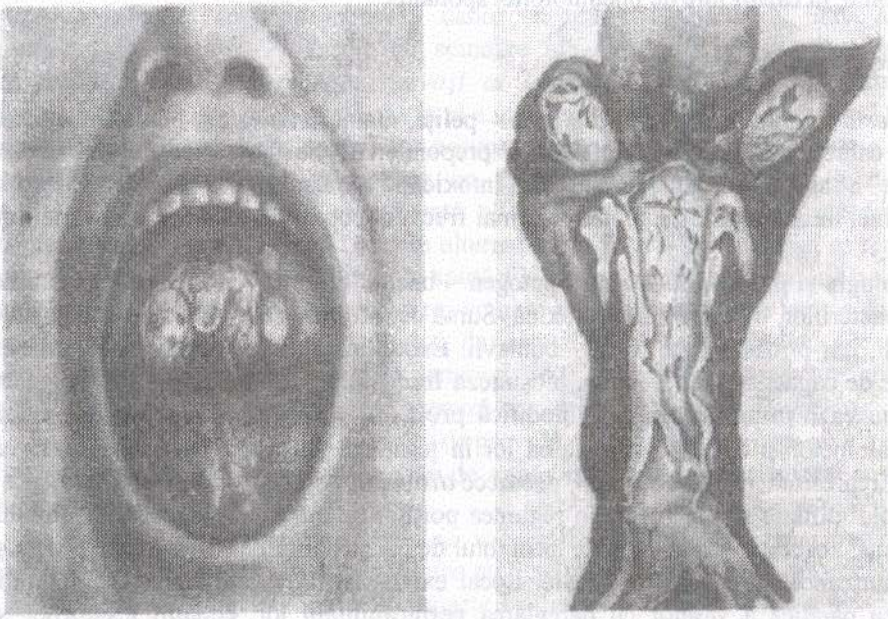


Fig. 318. Inflamaţie difteroidă a vestibulului faringian şi a laringelui.

Fig. 319. Difteria vestibulului faringian, a laringelui şi traheei.

Ganglionii limfatici regionali ai gâtului sunt măriţi considerabil, hiperemiaţi, pe secţiune cu focare galbene-albicioase de necroză sau cu focare negricioase de hemoragii. În ei se constată edem, hiperemie pronunţată, staze, hemoragii şi necroze ale foliculilor. Modificări toxice generale se observă în sistemul cardio-vascular, în sistemul nervos periferic, în suprarenale, rinichi, splină.

În c o r d se dezvoltă *miocardita toxică.* Cavităţile inimii sunt dilatate transversal, miocardul e opac, flasc, pestriţ pe secţiune, pot exista trombi parietali. Modificările cardiomiocitelor se caracterizează prin distrofie grasă şi mici focare de mioliză . În unele cazuri predomină edemul, hiperemia şi infiltraţia celulară a ţesutului interstiţial. De aceea se disting forme de miocardită *alterativă şi interstiţială.*

Dacă miocardita se dezvoltă la începutul celei de a 2-a săptămână de boală şi duce la deces prin insuficienţă cardiacă acută, atunci avem de a face cu o paralizie precoce a cordului în difterie. Miocardita suportată condiţionează dezvoltarea cardiosclerozei.

În sistemul nervos modificările se localizează în nervii periferici şi în ganglionii vegetativi. Se afectează în primul rând nervii şi ganglionii situaţi mai aproape de vestibulul faringian: nervii glosofaringian, vag, simpatic şi frenic, al III ganglion simpatic cervical şi ganglionul nodos al nervului vag. Se dezvoltă *nevrita parenchimatoasă* cu dezintegrarea mielinei, mai puţin sunt afectaţi cilindracşii. În ganglionii nervoşi se observă dereglarea circulaţiei sanguine, modificări distrofice din partea celulelor nervoase, uneori până la citoliză. Modificările, progresând treptat, se manifestă peste 1,5 – 2 luni sub formă de aşa-numite *paralizii tardive* ale palatului moale, diafragmului, cordului în caz de lezare a nervilor glosofaringian, frenic şi vag. E posibilă regenerarea elementelor sistemului nervos periferic.

În stratul medular al suprarenalelor se observă hemoragii, distrofia şi necroza celulelor, în stratul cortical – mici focare de necroză, dispariţia lipidelor. În rinichi – necronefroză, în cazuri grave de difterie toxică – necroze masive ale stratului cortical. În splină are loc hiperplazia foliculelor-B cu un cariorexis manifest în centrele germinative ale foliculilor, hiperemia pulpei.

Moartea în caz de introducere neoportună a serului antitoxic sau în formele toxice survine din cauza paraliziei precoce a cordului în miocardite sau din cauza paraliziilor tardive ale cordului sau a diafragmului, legate de nevrita parenchimatoasă.

Difteria căilor respiratorii se caracterizează prin inflamaţia crupoasă a laringelui, traheei, bronhiilor cu pseudomembrane fibrinoase uşor detaşabile, care se elimină uneori în timpul tusei sub formă de mulaje de pe căile respiratorii (fig. 319, p.604). Pseudomembranele se detaşează uşor, deoarece mucoasa căilor respiratorii superioare şi a bronhiilor e tapetată cu epiteliu prismatic şi cilindric, unit lax cu ţesutul conjunctiv subiacent. La detaşarea pseudomembranei contribuie şi secreţia abundentă a mucusului, de aceea toxina nu se absoarbe şi fenomene toxice generale în această formă de difterie nu se observă.

Inflamaţia crupoasă a laringelui în difterie a primit numirea de *crup difteric*, propagarea procesului pe ramificaţiile mici ale arborelui bronşic – *crup descendent*, care poate fi însoţit de bronhopneumonie.

Complicaţiile în difteria căilor respiratorii sunt legate de aplicarea intubaţiei sau a traheotomiei, în care e posibilă formarea escarelor. Infectarea secundară a escarelor duce la dezvoltarea pericondritei purulente a cartilajelor laringelui, flegmonului, mediastinitei supurative. Administrarea antibioticelor preîntâmpină apariţia acestor complicaţii.

Moartea bolnavilor poate fi provocată de asfixie (laringospasmul în crupul difteric sau obturarea căilor respiratorii cu pseudomembrane fibrinoase) sau de pneumonie şi complicaţiile purulente asociate. Imunizarea activă a redus considerabil morbiditatea şi mortalitatea prin difterie.

SCARLATINA

Scarlatina (din ital. *scarlatum* – purpuriu, stacojiu) este una din varietăţile infecţiei streptococice sub formă de boală infecţioasă acută cu modificări inflamatorii locale, mai cu seamă în vestibulul faringian, însoţită de erupţie generalizată tipică. Se îmbolnăvesc de regulă copiii până la 16 ani, dar pot fi afectaţi şi adulţii.

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen este streptococul β – hemolitic din grupul A de diverse variante serologice. Contaminarea se produce pe cale aerogenă, e posibilă transmiterea prin obiecte şi produse alimentare (în principal prin lapte).

Patogenia scarlatinei e complicată şi e determinată de trei direcţii în interrelaţiile micro- şi macroorganismului – *toxică, alergică şi septică.* La nivelul fixării primare mai frecvent în amigdale, mai rar pe piele şi mai rar în plămâni streptococul provoacă un proces inflamator cu asocierea limfadenitei regionale – *afectul scarlatinos primar şi complexul scarlatinos primar* (A.V.Ţinzerling., 1957). Localizarea afectului în afara amigdalelor a fost numită *scarlatină extrabucală*[1]. Graţie formării anticorpilor antitoxici fenomenele toxice generale (erupţii, temperatură, intoxicaţie generală) spre finele primei – începutul celei de a doua săptămâni de boală (p r i m a p e r i o a d ă a scarlatinei) cedează locul manifestărilor infecţioase alergice, care survin în a 2 – 3 săptămână de boală, datorită propagării corpilor microbieni din afectul primar prin căile limfatice în patul vascular cu scindarea în sânge a corpilor microbieni şi alergizarea organismului cu antigenii lor (p e r i o a d a a d o u a a scarlatinei). Perioada a doua se manifestă prin reacţii alergice din partea pielii, articulaţiilor, rinichilor, vaselor, inimii. Modificările alergice sporesc permeabilitatea barierelor tisulare şi a patului vascular, ceea ce asigură invazia streptococului în organe cu *dezvoltarea sepsisului.*

Fig. 320. Scarlatină. Amigdalită acută necrotică şi hiperemie pronunţată a vestibulului faringian (după A.V. Ţinzerling).

Anatomia patologică. În p r i m a p e r i o a d a a bolii în vestibulul faringian şi amigdale se observă o hiperemie pronunţată *("vestibul faringian incendiat"),* care se extinde pe mucoasa cavităţii bucale, limbă *("limbă zmeurie"),* faringe. Amigdalele sunt mărite, suculente, roşu-aprinse – *anginǎ catarală.* În scurt timp pe suprafaţa şi în profunzimea ţesutului amigdalelor apar focare cenuşii, opace de necroză – *angina necrotică* tipică scarlatinei (fig.320). În dependenţă de gravitatea evoluţiei necrozele se pot extinde pe palatul moale, faringe, trompa lui Eustache, urechea medie, din ganglionii limfatici pot trece pe ţesutul celular al gâtului. La detaşarea maselor necrotice se formează ulceraţii.

[1]Scarlatina extrabucală post partum sub formă de endometrită în prezent în legătură cu aplicarea antibioticelor nu se întâlneşte.

La examen microscopic în mucoasă şi în ţesutul amigdalelor se observă hiperemie pronunţată, focare de necroză, la periferia cărora în zona cu edem şi exsudat fibrinos se pun în evidenţă lanţuri de streptococi, la graniţa cu ţesutul sănătos-infiltraţie leucocitară neimportantă.

Ganglionii limfatici cervicali sunt măriţi, suculenţi, hiperemiaţi, cu focare de necroză şi fenomene de infiltraţie mieloidă *(limfadenită)*.

Modificările generale, determinate de toxemie, se manifestă în primul rând prin dezvoltarea erupţiei. Erupţia apare în primele 2 zile de boală, are caracter punctiform, culoare roşie-aprinsă, acoperă toată suprafaţa corpului cu excepţia triunghiului nazo-labial, care se evidenţiază clar pe fondul general roşu-aprins al pielii feţei. În piele se observă hiperemie, infiltrate perivasculare limfohistiocitare, edem, exsudaţie. În straturile superficiale ale epiteliului au loc modificări distrofice, parakeratoza cu necroza ulterioară. Întrucât elementele eruptive sunt localizate aproape unul de altul, zonele de necroză ale straturilor superficiale ale epiteliului confluează şi în a 2–3 săptămână de boală se descuamează în straturi – *descuamare lamelară*.

În ficat, miocard şi rinichi se pun în evidenţă modificări distrofice şi infiltrate interstiţiale limfohistiocitare. În splină, ţesutul limfoid din intestin se observă hiperplazia zonelor-B cu plasmatizare şi metaplazie mieloidă. Aceste modificări variază în funcţie de gravitatea evoluţiei şi de forma scarlatinei. În encefal şi în ganglionii vegetativi au loc modificări distrofice ale neuronilor şi dereglări ale circulaţiei sanguine.

În *forma gravă toxică*, când moartea survine în primele 2 – 3 zile de boală, în vestibulul faringian se constată hiperemie extrem de pronunţată, care se extinde chiar şi pe esofag. Hiperplazia în ţesutul limfoid este slab exprimată, în organe predomină modificările distrofice şi dereglări circulatorii pronunţate.

În *forma gravă septică* în regiunea afectului procesul capătă un *caracter necro-purulent* difuz cu formarea *abcesului retrofaringian, otitei-antritei* şi a *osteomielitei purulente* a *osului temporal, limfadenitei supurativ-necrotice, flegmonului gâtului; moale* – cu liza purulentă a ţesuturilor şi *lemnos* – cu predominarea necrozei. Flegmonul poate duce la erodarea vaselor mari ale gâtului şi la hemoragii letale. Inflamaţia purulentă se poate propaga de pe osul temporal pe sinusurile venoase ale pahimeningelui cu dezvoltarea abcesului cerebral şi a meningitei purulente. În organele limfoide predomină metaplazia mieloidă cu substituirea ţesutului limfoid. În cele mai grave cazuri se dezvoltă *septicopiemie* cu metastaze purulente în organe.

A doua perioadă a bolii nu poate fi prevăzută niciodată, deoarece nu este obligatorie, indiferent de gravitatea primei perioade, şi se poate manifesta în a 3 – 5 *săptămână de boală. Dacă în acest răstimp boala evoluează favorabil se poate* considera că a survenit însănătoşirea. A doua perioadă începe cu o angină catarală moderată. Cel mai important e asocierea *glomerulonefritei acute* sau *cronice* cu evoluţie în nefroscleroză. Se pot observa erupţie urticariană cutanată, vasculite, artrite seroase, endocardită verucoasă, mai rar – modificări fibrinoide ale pereţilor vaselor mari cu evoluţie în scleroză.

Complicaţiile depind de modificările necro-purulente, de exemplu dezvoltarea otitei cronice cu hipoacuzie, sau (în a doua perioadă) de afecţiunea cronică a rinichilor. Graţie utilizării antibioticelor, precum şi în legătură cu modificarea proprietăţilor

agentului patogen actualmente procesele alergice şi necropurulente în scarlatină aproape că nu se mai observă.

Moartea pe vremuri survenea prin toxemie sau complicaţii septice. În prezent cazurile de sfârşit letal prin scarlatină sunt o raritate.

INFECŢIA MENINGOCOCICĂ

Infecţia meningococică este un proces infecţios acut, care se manifestă sub trei forme principale – rinofaringită, meningită purulentă şi meningococcemie, care se caracterizează prin izbucniri epidemice periodice. Aceste izbucniri apar cu intervaluri de 25–30 ani; mai frecvent sunt afectaţi copiii până la vârsta de 5 ani, se pot îmbolnăvi persoane de orice vârstă.

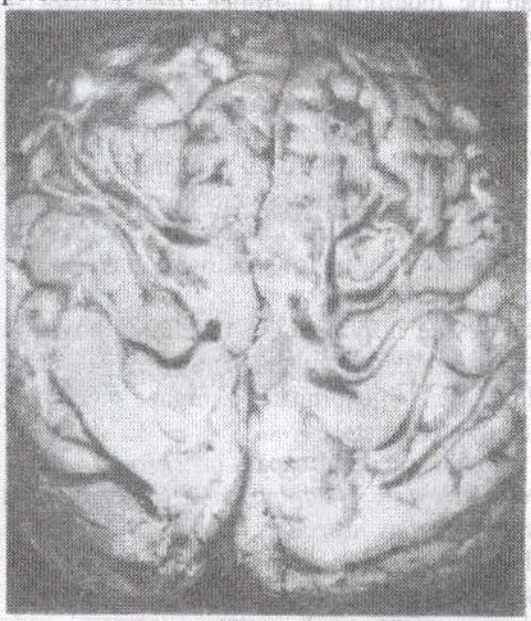


Fig. 321. Meningită meningococică. Inflamaţia purulentă se localizează preponderent pe suprafaţa emisferelor cerebrale (după A.V.Ţinzerling).

Etiologia şi patogenia. Agentul patogen este meningococul *(Neisseria meningitidis)*, care are forma boabelor de cafea, localizat atât extra- cât şi intracelular, identificat în frotiurile din rinofaringe sau în lichidul cefalorahidian. Este foarte sensibil la acţiunea factorilor externi (temperatură, pH al mediului, umiditate), de aceea în afara organismului şi în cadavru piere repede.

Contaminarea are loc de la bolnav sau purtătorul de germeni. Infecţia se răspândeşte pe cale aerogenă. Invazia meningococului în mucoasa rinofaringelui numai în 10–30 % de cazuri provoacă dezvoltarea rinofaringitei meningococice. Mai rar, îndeosebi la copiii mici, meningococul se răspândeşte pe cale hematogenă, străbate bariera hematoencefalică şi se fixează în leptomeninge, unde provoacă *meningita purulentă.* Îmbolnăvirea preponderentă a copiilor în primii 5 ani de viaţă este condiţionată de imaturitatea structurală a acestei bariere. În funcţie de starea reactivităţii imunologice a organismului meningococul poate provoca sepsisul, care a primit numirea de *meningococcemie,* care poate avea uneori o evoluţie fulgurantă. La baza leziunilor vasculare în meningococcemie stă *şocul bacterian,* care se instalează din cauza descompunerii intense a bacteriilor fagocitate cu eliberarea endotoxinei. Se observă pareza vaselor mici cu dezvoltarea stazei, trombozelor, hemoragiilor şi necrozelor ulterioare în organe.

Anatomia patologică. *Rinofaringita meningococică* se caracterizează prin inflamaţia catarală a mucoaselor cu o hiperemie foarte pronunţată, edemul peretelui

posterior al faringelui şi hiperplazia foliculilor limfatici. Această formă are o mare importanţă epidemiologică, deoarece adesea clinic nu este diagnosticată.

În *meningita meningococică* leptomeningele în primele 24 ore de la debutul bolii devin hiperemiate, îmbibate cu exsudat seros slab opalescent. Spre sfârşitul celei de a doua şi începutul celei de a treia zi exsudatul treptat se îndeseşte, capătă o culoare galbenă-verzuie şi un caracter purulent. Către a 5 – 6 zi el devine şi mai dens din cauza asocierii exsudatului fibrinos. Procesul începe pe suprafaţa bazală şi trece prin spaţiile perivenoase pe suprafaţa convexă mai ales a părţilor anterioare ale emisferelor cerebrale, localizându-se aici sub formă de "scufiţă" sau "căciuliţă" gălbuie-verzuie (fig.321, p.608). Procesul purulent se extinde şi pe meningele măduvei spinării, unde puroiul rămâne lichid un timp mai îndelungat. Ţesutul cerebral e hiperemiat, tumefiat. Ependimul ventriculilor şi plexul coroid deasemenea pot fi antrenate în proces cu dezvoltarea *ependimitei purulente şi a piocefaliei.* întâlnite mai frecvent la copiii de 2 – 3 ani.

M i c r o s c o p i c vasele leptomeningelor sunt hiperemiate, spaţiul subarahnoidian e lărgit, îmbibat cu exsudat leucocitar, străbătut de filamente de fibrină. Procesul poate trece de pe membrana vasculară pe ţesutul cerebral cu dezvoltarea *meningoencefalitei.* Începând cu a 3 săptămână de boală, exsudatul se supune resorbţiei. În prezenţa cantităţilor mari de fibrină are loc organizarea acesteia cu obliterarea sectoarelor spaţiului subarahnoidian la nivelul găurilor Magendie şi Luschka ale ventriculului IV şi îngreunarea circulaţiei lichidului cefalorahidian.

În urma acestor modificări se dezvoltă *hidrocefalia progresivă* cu atrofia evolutivă a substanţei cerebrale.

M o a r t e a poate surveni în perioada acută din cauza edemului cerebral cu angajarea amigdalelor cerebeloase în gaura occipitală şi strangularea în ea a bulbului rahidian sau în perioadele ulterioare de meningoencefalită, ependimită purulentă, mai târziu – de caşexie cerebrală generală ca consecinţă a hidrocefaliei şi atrofiei emisferelor cerebrale. Actualmente tratamentul oportun cu antibiotice duce la resorbţia exsudatului şi, de regulă, la sfârşit favorabil.

Meningococemia se caracterizează prin lezarea generalizată a patului microcirculator, erupţie cutanată, afectarea articulaţiilor, coroidei, suprarenalelor şi a rinichilor. Se observă de asemenea modificarea învelişurilor seroase (pericardului). Dacă bolnavul moare în primele 24 – 48 de ore, meningita poate lipsi. E r u p ţ i a c u t a n a t ă are caracter hemoragic stelat şi se localizează preponderent pe fese, extremităţile inferioare, pleoape şi sclere. În centrul elementelor cutanate pot fi vezicule sau focare opace uscătive de necroză. A r t r i t a p u r u l e n t ă mai frecvent se întâlneşte în articulaţiile mici ale extremităţilor. I r i d o c i c l i t a sau u v e i t a au caracter purulent, ca şi pericardita.

În s u p r a r e n a l e se pun în evidenţă focare de necroză şi hemoragii sau nişte *hemoragii masive* bilaterale cu dezvoltarea insuficienţei suprarenale acute – sindromul Waterhouse-Friderichsen, în r i n i c h i apare necroza nefroteliului tubilor (n e f r o z a n e c r o t i c ă). Modificările patului microcirculator se caracterizează prin vasculite, extravazate, necroze. În frotiurile din organele lezate se pot depista meningococi, dacă necropsia se face nu mai târziu de 10–18 ore după moarte.

M o a r t e a bolnavilor în evoluţia fulgurantă a bolii survine prin şoc bacterian, gravitatea căruia se acutizează datorită hemoragiilor din suprarenale, mai rar se

observă insuficienţa renală acută (la adulţi). În evoluţia mai îndelungata sfârşitul letal este condiţionat de septicopiemie sau de meningita purulentă.

COLI-INFECŢIA INTESTINALĂ

Coli-infecţia intestinală (sinonime: coli-enterita, coli-enterocolita) este o boală infecţioasă acută cu localizarea procesului inflamator de preferinţă în intestinul subţire; se observă, de regulă, la sugari şi la copiii mici.

Etiologia şi patogenia. Bacilul coli în condiţii normale constituie partea principală a florei microbiene din intestinul gros al omului. Însă în unele stări neordinare ale macroorganismului şi în caz când bacilul coli nimereşte în alte organe (căile urinare şi

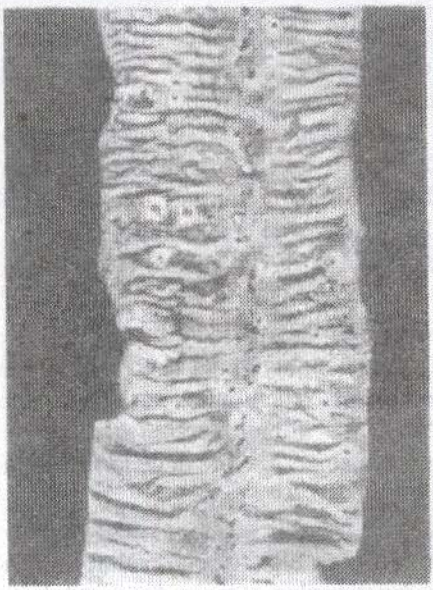


Fig.322. Coli-enterită ulceroasă.

biliare, cavitatea abdominală ş.a.) el poate provoca îmbolnăvire chiar şi la adulţi. Agentul patogen al coli-infecţiei intestinale sunt *tulpinile patogene ale bacilului coli* (E.coli), care se deosebesc de cele nepatogene numai după proprietăţile antigenilor – somatic (O), superficial (K cu subgrupele A şi B) şi flagelar (B). Dintre copii se îmbolnăvesc mai cu seamă nou-născuţii, prematurii, nou-născuţii alimentaţi artificial, cu hipotrofie, rahitism. Contaminarea se produce cu alimentele sau pe cale de contact uzual de la bolnavi sau de la adulţii purtători de germeni. Este posibilă autoinfectarea ascendentă. Exo- şi endotoxina bacilului coli dereglează permeabilitatea mucoasei intestinului subţire şi produsele toxice se absorb în patul vascular, ceea ce duce la acidoză şi toxicoză generală. Gravitatea toxicozei este agravată de exicoză (deshidratare), instalată uşor la sugari ca rezultat al vomitărilor şi a diareei.

Anatomia patologică. Intestinul e balonat, hiperemiat, se lipeşte de mâini, de pe suprafaţa tunicii seroase se întind filamente subţiri vâscoase. Scaunul e apos, uneori cu urme de sânge. Modificările din mucoasa intestinului variază de la *mici focare de edem până la enterită cataral-hemoragică difuză* cu mucoasa roşie-aprinsă şi hemoragii punctiforme negricioase. În caz de evoluţie trenantă se observă *enterită sau enterocolită ulceroasă.* Ulceraţiile sunt rotunde, localizate la nivelul liniei de inserţie a mezoului, fapt cauzat de condiţiile nefavorabile de vascularizare ale acestor sectoare de intestin (fig.322).

M i c r o s c o p i c în mucoasă se observă hiperemie, staze, uneori tromboze, edem, hemoragii. Epiteliul e descuamat, vilozităţile atrofice, în stroma lor se observă

infiltrație inflamatorie ușoară. Pentru procesul ulceros sunt caracteristice modificări inflamatorii slab pronunțate și atrofia accentuată a aparatului limfoid al intestinului.

În f i c a t se constată infiltrație grasă, în r i n c h i și m i o c a r d distrofie proteică, în p l ă m â n i – emfizem acut ca rezultat al hiperventilației în acidoză și hipoxie.

În e n c e f a l se înregistrează dereglări circulatorii în patul capilar, edem.

Dintre **complicații** deseori se dezvoltă *pneumatoza intestinală*, se asociază infecția secundară virotico-bacteriană cu dezvoltarea otitei-antritei purulente, pneumoniei. E posibilă *coli-septicemia intestinală cu meningită purulentă metastatică* (la nou-născuți).

Moartea în perioada acută survine prin toxicoză și exicoză în prezența fenomenelor de colaps vascular, în cazurile cu evoluție trenantă în prezența caşexiei generale – prin complicații.

Datorită terapiei și profilaxiei oportune morbiditatea și mortalitatea prin coli-infecție intestinală s-au redus considerabil.

INFECȚIA INTESTINALĂ STAFILOCOCICĂ

Această boală infecțioasă cu modificări inflamatorii în intestinul subțire și gros și cu toxicoză generală se observă mai cu seamă la sugari și la copiii primului an de viață.

Etiologia și patogenia. Agentul patogen este stafilococul auriu, care dispune de enterotoxină, și alte tulpini patogene de stafilococ cu proprietăți plasmocoagulante și hemolizante. Contaminarea are loc prin contact sau pe cale alimentară de la purtătorii de germeni sănătoși, în alimentația artificială cu lapte, în caz de alăptare – de la mama bolnavă de mastită stafilococică. E posibilă autoinfectarea, mai ales în terapia cu antibiotice. Antibioticele duc la dereglarea echilibrului florei intestinale la copil (disbacterioză); în prezența tulpinilor de stafilococi rezistente la antibiotice e posibilă infectarea endogenă. Infecția intestinală stafilococică atacă mai cu seamă prematurii, sugarii slăbiți de bolile precedente, copiii cu reactivitatea imunologică redusă, cu boli imunodeficitare congenitale. Infecția stafilococică adesea se asociază la alte boli infecțioase intestinale (dizenterie, coli-infecție, infecții virale ș.a.).

L o c a l stafilococul grație fermenților săi provoacă necroza țesuturilor cu liza purulentă ulterioară, ceea ce duce la *răspândirea procesului în profunzimea peretelui intestinal lezat.*

Anatomia patologică. Enterocolita stafilococică poate fi locală și generalizată. Inflamația poartă caracter serodescuamativ, fibrinopurulent sau necroticopurulent. În ultimul caz apar ulcerații *(enterocolita stafilococică ulceroasă)*, ce se pot răspândi până la învelișul seros. M i c r o s c o p i c marginea și fundul ulcerațiilor sunt infiltrate cu leucocite, printre țesuturile necrozate se întâlnește un număr mare de colonii de stafilococi. În f i c a t, r i n i c h i se observă distrofie grasă, în o r g a n e l e l i m f o i d e – metaplazie mieloidă, în t i m u s – involuție accidentală, în celelalte organe – dereglări de microcirculație.

Complicațiile. Una din complicațiile frecvente ale enterocolitei stafilococice ulceroase este *perforația intestinului cu dezvoltarea peritonitei purulente stercorale și a septicemiei stafilococice.*

Moartea survine prin complicaţii sau toxicoză. În ultimii ani numărul de decesuri a scăzut în legătură cu utilizarea antibioticelor cu un spectru larg de acţiune, dar a crescut incidenţa enterocolitelor condiţionate de flora gramnegativă, mai ales în infectarea intraspitalicească cu tulpini rezistente la antibiotice.

SEPSISUL OMBILICAL

Sepsisul ombilical este cea mai frecventă formă de sepsis la copii, în care poartă de intrare a infecţiei sunt vasele ombilicale sau suprafaţa plăgii din regiunea ombilicală, rămasă după detaşarea bontului cordonului ombilical. Focar septic pot fi *flebita şi arterita vaselor ombilicale*, mai rar – *omfalita* (inflamaţia fosei ombilicale).

Etiologia şi patogenia. Până la utilizarea antibioticelor şi preparatelor sulfamidice agent patogen al sepsisului ombilical era streptococul. Actualmente el a fost substituit de către stafilococ, de flora gramnegativă, rezistentă la multe antibiotice, şi chiar de ciuperci (pseudolevuri şi mucegaiuri).

Patogenia e legată de pătrunderea florei bacteriene în timpul tualetei bontului cordonului ombilical şi îngrijirea plăgii ombilicale în salonul pentru nou-născuţi din maternitate sau la introducerea în condiţii nesterile a soluţiilor medicamentoase în vena ombilicală în sala de naşteri. S-a schimbat şi termenul de dezvoltare a sepsisului ombilical. Dacă pe vremuri copiii mureau de această boală mai frecvent în a treia săptămână de viaţă, dovadă a infectării în salonul pentru nou-născuţi, apoi acum mai des în prima săptămână de viaţă, deci infectarea are loc în sala de naşteri, unde se fac injecţii şi sondaje.

La prematuri, nou-născuţi, sugarii primelor trei luni de viaţă sunt reduşi indicii imunităţii specifice şi nespecifice – activitatea sistemului fagocitar, e sporită permeabilitatea ţesuturilor de barieră (epiteliului, endoteliului), lipseşte capacitatea de a elabora IgG şi IgA (în sângele copilului se pun în evidenţă predominant IgG şi IgA, obţinute transplacentar de la mamă, cantitatea cărora treptat scade). De aceea sepsisul, inclusiv şi ombilical, de cele mai multe ori se observă la nou-născuţi, prematuri şi la sugarii primelor trei luni de viaţă.

Răspândirea infecţiei se produce pe cale hematogenă, în caz de dezvoltare a flegmonului în regiunea ombilicală procesul poate trece nemijlocit pe peritoneul parietal.

Anatomia patologică. Forma predominantă a sepsisului ombilical pe vremuri era varianta septicemică, îndeosebi la copiii prematuri. Astăzi ea se întâlneşte aproape tot aşa de frecvent, ca şi *septicopiemia.*

Focarul septic până la aplicarea terapiei prin infuziune la nou-născuţi şi sugari îl constituia arterita uneia sau ambelor artere ombilicale, focarul localizându-se nemijlocit sub fosa ombilicală, mai rar la distanţă de ea. Arterita, după datele lui M.A.Skvorţov, se observa în 68 % de cazuri de sepsis ombilical, flebita – în 24%, în celelalte cazuri era prezentă omfalita şi combinarea acesteia cu arterita. Frecvenţa arteritelor este condiţionată, după M.A.Skvorţov, de prezenţa sângelui coagulat în lumenul arterelor ombilicale după pansamentul bontului cordonului ombilical, care este un mediu nutritiv bun pentru bacterii, în timp ce vena ombilicală după încetarea circulaţiei sanguine din ea se goleşte şi se colabează, graţie presiunii negative în sistemul venos. Actualmente localizarea focarului septic s-a schimbat în direcţia predominării flebitei asupra arteritei în legătură cu manipulările medicale asupra venei

ombilical. Totodată cateterismul duce, de regulă, la tromboză, instalată la capătul cateterului introdus, ceea ce corespunde porțiunii venei ombilicale la nivelul hilului hepatic cu dezvoltarea aici a focarului de tromboflebită.

Omfalita ca focar septic se întâlnește tot așa de rar, ca și mai înainte, mai frecventă fiind combinarea ei cu flebită și arterită. Se observă de asemenea combinarea arteritei și flebitei.

Vasul ombilical lezat e îngroșat, ceea ce se vede foarte bine pe secțiune transversală. În lumenul vasului se descoperă trombi uneori cu semne de liză purulentă. Puroiul poate fi determinat macroscopic, cu ajutorul frotiului din lumenul vasului sau la examen microscopic.

În arterită în lumenul vasului se întâlnește trombul infiltrat cu leucocite, colonii de microbi. Peretele vasului deseori pe alocuri e lezat, infiltrat cu leucocite neutrofile – *trombarterită purulentă a arterei ombilicale.* Modificări asemănătoare ale venei ombilicale se înregistrează în *tromboflebita purulentă* (fig.323). Trombul în lumenul arterei ombilicale se întâlnește și în condiții normale, iar în vena ombilicală este o

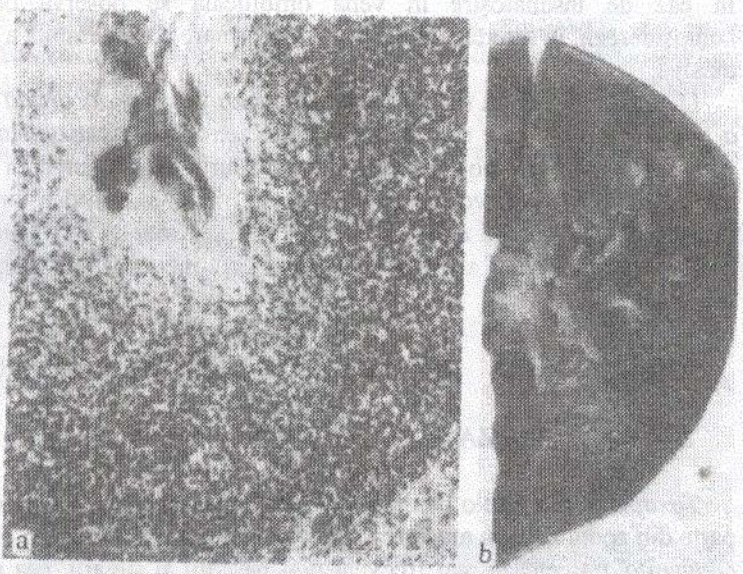


Fig. 323. Sepsisul ombilical.

a – tromboflebită purulentă a venei ombilicale; b – abcese metastatice în ficat.

dovadă a procesului patologic. În arterită și flebită poate fi prezent componentul productiv al inflamației sub formă de infiltrate limfohistiocitare, proliferare a fibroblaștilor, granuloame cu celule gigante ale corpilor străini (ultimele se întâlnesc în sepsisul ombilical, condiționat de ciuperci) – *arterita și flebita productivă sau productiv-necrotică. Omfalita poate fi ulcero-necrotică, necrotico-purulentă,* chiar până la dezvoltarea *flegmonului peretelui abdominal anterior,* care în ultimii ani nu se observă.

În *septicemie* pielea e cenușie, uneori slab icterică, e caracteristică erupția hemoragică. Țesutul adipos subcutanat este epuizat. Sunt pronunțate modificările distrofice ale organelor parenchimatoase. S p l i n a poate fi mărită neînsemnat, în ea

şi în ganglionii limfatici pretutindeni se observă *metaplazie mieloidă*. Timusul e epuizat, cu semne de transformare accidentală şi aglomerări de celule mieloide în lobuli şi septuri. Infiltratele mieloide se constată de asemenea în interstiţiul plămânilor, ficatului, rinichilor şi altor organe. În encefal se observă edem sau intumescenţa acută, hiperemie, staze; în suprarenale se întâlnesc adesea necroze, hemoragii, delipidizare.

Focarele metastatice în septicopiemie se prezintă sub formă de *meningită purulentă, abcese metastatice în plămâni, rinichi, miocard, ficat* (în flebita venei ombilicale) (vezi fig.323), mai rar în articulaţii, în măduva oaselor sub formă de osteomielită purulentă ş.a.

Complicaţiile. O complicaţie deosebit de frecventă a sepsisului ombilical este sindromul-CDI cu dezvoltarea diatezei hemoragice (melenă, hemoragii în encefal), suprarenale, seroase şi mucoase, în piele şi ţesuturile moi. Deseori se asociază pneumonia virotico-bacteriană, enterocolita ulceroasă, otita purulentă.

Moartea survine din cauza bolii principale, complicaţiile agravează prognosticul. În caz de însănătoşire în vena ombilicală se observă obliterarea lumenului, hemosideroză, în arterele ombilicale – deformare considerabilă a pereţilor cu calcinoză masivă.

O atenţie deosebită merită în prezent cazurile de *endocardită infecţioasă (septică) a nou-născuţilor*, care sunt o complicaţie iatrogenă a cateterismului venei subclavie. Agentul ei patogen poate fi stafilococul auriu şi alb, precum şi ciupercile *Oidum albicans şi Mucoraceae*. Dacă cateterul rămâne introdus timp îndelungat şi se infectează, se dezvoltă *tromboflebita venei subclavie şi tromboendocardita parietală a inimii drepte şi a valvulei tricuspide* cu metastaze în plămâni. Sfârşitul nu e favorabil.

AFECŢIUNILE PROVOCATE DE PROTOZOARE

TOXOPLASMOZA

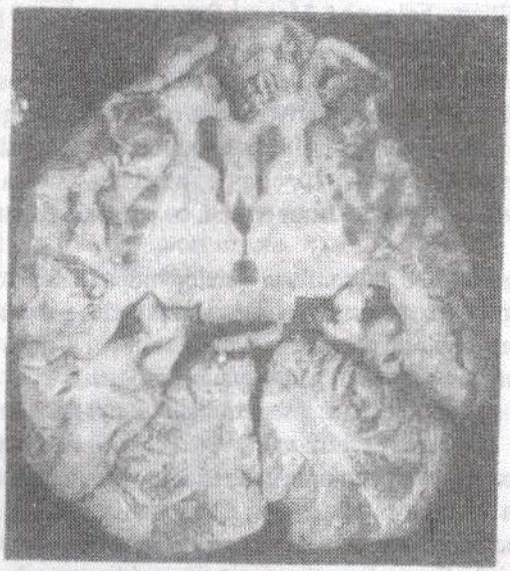
Toxoplasmoza este o boală parazitară cronică dobândită sau congenitală, care face parte din zoonozele cu afectarea preponderentă a encefalului şi ochilor. *Toxoplasmoza congenitală* afectează mai frecvent nou-născuţii şi sugarii, cea dobândită – copiii de vârstă mai mare şi adulţii.

Etiologia. Agentul patogen – toxoplasma (din grec. *toxon* – arc) este o protozoare din familia tripanosomidelor, cu lăţimea de 2 – 4 μm şi lungimea de 4 – 7 μm, amintind după formă felioara de mandarină. Înmulţindu-se în celulele gazdei, toxoplasma formează *pseudochisturi*, iar la purtătorii de germeni – *chisturi adevărate*. Suferă de această boală animalele domestice şi sălbatice. Omul se molipseşte mai ales de la câini şi pisici, precum şi contactând cu animalele în interes profesional, întrebuinţând în alimentaţie carne prelucrată termic insuficient, ouă crude. Sursă de infecţie este urina, materiile fecale, saliva, secreţia din cavitatea nazală, de pe conjunctivă, precum şi produsele alimentare şi industriale animaliere. Este atestată calea transplacentară de infectare.

Patogenia. În *toxoplasmoza congenitală* ea depinde incontestabil de perioada de dezvoltare la care are loc infectarea şi de generalizarea hematogenă intrauterină a infecţiei. La infectarea e m b r i o n u l u i apar malformaţii grave, incompatibile cu dezvoltarea ulterioară, care provoacă moartea embrionului. Dacă infectarea are loc în p e r i o a d a f e t a l ă precoce, copilul se naşte cu manifestări reziduale ale leziunii encefalului – *fetopatie precoce*, iar la infectarea în p e r i o a d a t a r d i v ă la nounăscut se observă fenomene de *meningoencefalită manifestă – fetopatie tardivă*. Infectarea în t i m p u l n a ş t e r i i provoacă dezvoltarea unei *afecţiuni infecţioase generalizate* în perioada neonatală precoce (forma generalizată).

În formele fruste sau latente la femeia practic sănătoasă se poate naşte un copil grav bolnav, de aceea o mare importanţă are decelarea formelor fruste la gravide cu ajutorul reacţiilor serologice (reacţia de fixare a complementului, probele alergice cutanate cu toxoplasmină, reacţia cu colorantul Sabin-Feldman). Totodată, în pofida prezenţei anticorpilor în organismul mamei, cantitatea lor poate fi insuficientă pentru prevenirea infectării embrionului şi fătului.

În *toxoplasmoza dobândită* drept porţi de intrare servesc mucoasele şi leziunile pielii. Chisturile, pătrunzând în organism cu alimentele, se dizolvă în tractul gastrointestinal, asigurând accesul parazitului la torentul limfatic şi sanguin şi fixarea în ganglionii limfatici sau în organele interne, unde provoacă inflamaţie, iar în caz de evoluţie latentă numai chisturi. Starea de purtător de chisturi se poate menţine timp de mai mulţi ani.



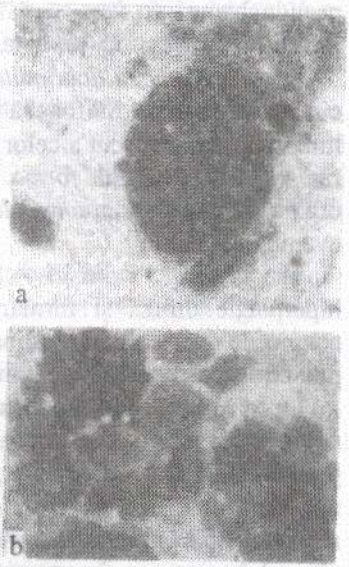


Fig. 324. Toxoplasmoză congenitală (fetopatie precoce). Microcefalie, chisturi multiple, glioza şi calcificarea emisferelor cerebrale.

Fig. 325. Toxoplasmoza congenitală.

a – pseudochisturi în substanţa emisferelor cerebrale; b – paraziţi amplasaţi liber.

Anatomia patologică. În toxoplasmoza congenitală, în fetopatia precoce modificările e n c e f a l u l u i pot avea caracter de viciu congenital de dezvoltare –

emisferele cerebrale sunt micşorate (microcefalie), cu o sumedenie de chisturi mici, localizate în lanţ de-a lungul circumvoluţiilor, ţesutul cerebral persistent e dens *(glioză)*,gălbui *(calcinoză)* (fig.324, p.615). Uneori se observă *hidrocefalie*, în expresia maximală a căreia emisferele cerebrale se transformă în două vezicule, umplute cu lichid tulbure.

M i c r o s c o p i c chisturile sunt umplute cu corpi granuloşi, în substanţa cerebrală persistentă dintre chisturi se observă proliferarea nevrogliei fibrilare, focare de calcinoză pulverulentă cu pseudochisturi sferice. Se observă *microftalmie* cu opacifierea cristalinului (cataractă), zone de *calcinoză* în r e t i n ă şi c o r o i d ă.

În *fetopatia tardivă* în encefal se întâlnesc focare de necroză şi calcinoză, în zonele de necroză – pseudochisturi şi paraziţi liberi (fig. 325, p.615). În scoarţă, regiunile subcorticală şi trunchiulară ale encefalului se observă o encefalită productivă pronunţată până la distrugerea completă a substanţei cerebrale, meningită, ependimită, deseori hidrocefalie considerabilă, uneori hemoragii vaste. În r e t i n ă şi c o r o i d ă se dezvoltă *retinita şi uveita proliferativo-necrotică* cu modificări, similare celor din encefal, şi cu pseudochisturi.

În *forma generalizată* la nou-născuţi şi sugari, pe lângă modificările din encefal, se observă hepato- şi splenomegalie, icter, leziuni ulceroase ale intestinului, miocardită, pneumonie interstiţială. M i c r o s c o p i c în ficat şi splină se constată mieloeritroblastoză reactivă, în ficat, miocard, rinichi şi glandele endocrine – necroze, calcinoză, infiltraţie limfohistiocitară de focar şi difuză cu un amestec de eozinofile, pseudochisturi. În ficat se mai întâlneşte colestaza. Mai rar forma generalizată poate fi fără leziuni cerebrale (toxoplasmoză viscerală).

În *toxoplasmoza dobândită* în regiunea porţilor de intrare modificările lipsesc. În caz de diseminare limfogenă se observă forma relativ uşoară cu lezarea ganglionilor limfatici, mai frecvent a celor occipitali şi cervicali. În diseminarea hematogenă foarte rar se poate dezvolta *forma generalizată gravă* cu erupţie, afectarea encefalului şi organelor interne, sau *forma latentă*, care prezintă importanţă ca sursă de contaminare eventuală a fătului.

În g a n g l i o n i i l i m f a t i c i, conform datelor biopsiilor, se observă hiperplazie difuză şi formarea granuloamelor din histiocite, celule plasmatice şi eozinofile cu macrofagi polinucleaţi giganţi; necroze se întâlnesc rar. Diagnosticul se pune în baza decelării agentului patogen în ţesutul ganglionului limfatic.

În o r g a n e l e i n t e r n e şi e n c e f a l se pun în evidenţă mici focare de necroză cu cariorexis, vasculite productive, inflamaţie productivă interstiţială şi granulomatoasă – miocardită, hepatită şi pneumonie interstiţiale. Meningoencefalita niciodată nu e aşa de gravă ca în toxoplasmoza congenitală. În focarele de leziune recentă se pun în evidenţă pseudochisturi din celule musculare, hepatice, nervoase şi alte celule, precum şi paraziţi liberi. În forma latentă reacţia tisulară lipseşte, în organe se depistează numai chisturi.

Complicaţiile toxoplasmozei congenitale sunt consecinţa afectării encefalului şi a ochilor, care generează caşexie, paralizii, arieraţe mintală, cecitate. Asocierea infecţiei secundare condiţionează dezvoltarea meningoencefalitei purulente şi a piocefaliei.

Moartea survine din cauza leziunii progresive a encefalului. Sfârşitul letal e posibil şi în forma generalizată de toxoplasmoză dobândită.

TUMORILE LA COPII

Influenţa vârstei asupra creşterii tumorilor se manifestă prin unele particularităţi ale tumorilor la copii în comparaţie cu adulţii.

P r i m a p a r t i c u l a r i t a t e a tumorilor la copii este dezvoltarea lor frecventă din ţesuturi embrionare ca rezultat al dereglării morfogenezei organelor şi ţesuturilor în perioada dezvoltării intrauterine a embrionului. De aceea majoritatea covârşitoare a tumorilor la copii se dezvoltă din ţesuturi, care s-au oprit în dezvoltare la nivel embrionar, localizate adesea anormal – distopic. Tumorile, care se dezvoltă din ţesuturi embrionare, se numesc *disontogenetice sau teratoide.*

Teratomul (din grec. *teratos* –monstru) este o tumoare din celule sexuale embrionare nediferenţiate, care apare la dereglarea migraţiei lor în perioada morfogenezei glandelor sexuale ale embrionului. Din cauza dereglării morfogenezei primordiului tisular la orice etapă de dezvoltare a embrionului, pierderii legăturii lui cu ţesuturile adiacente aflate în curs de creştere, primordiul dat duce lipsă de influenţe umorale şi reflexe, care în condiţii normale reglează creşterea coordonată şi dezvoltarea proporţională a ţesuturilor. Ca urmare a întreruperii acţiunilor reglante primordiul tisular dislocat capătă o anumită autonomie care, probabil, serveşte drept premiză pentru apariţia unei proliferări tumorale veritabile.

La adulţi tumorile teratoide disontogenetice se întâlnesc rar, în timp ce la copii ele sunt forma principală de tumori.

A d o u a p a r t i c u l a r i t a t e a tumorilor la copii este înalta frecvenţă a tumorilor benigne şi incidenţa relativă a celor maligne, în timp ce la adulţi tumorile maligne se întâlnesc mai des.

Cele mai frecvente tumori benigne la copii sunt tumorile învelişului cutanat – angioamele şi nevii.

A t r e i a p a r t i c u l a r i t a t e a tumorilor la copii constă în predominarea printre tumorile maligne a sarcoamelor şi raritatea dezvoltării cancerului, pe când la adulţi se observă un raport invers.

Printre sarcoame la copii predomină limfo- şi osteosarcoamele. Cancerul se întâlneşte mai ales în organele, care nu contactează cu mediul extern, în glandele endocrine – tiroidă, suprarenale, glandele sexuale. Cancerul gastric ca excepţie se întâlneşte la copiii de 10 – 11 ani. Se presupune, că substanţele cancerigene, primite de făt pe cale transplacentară de la mamă, fiind transportate de sânge contactează în primul rând cu ţesuturile mediului intern de geneză mezenchimală – patul vascular şi stroma organelor, precum şi cu glandele endocrine, organele interne, encefalul.

A p a t r a p a r t i c u l a r i t a t e a tumorilor la copii este evoluţia specifică la ei a unor tumori maligne în comparaţie cu evoluţia acestora la adulţi. Astfel, tumorile maligne ale organelor interne (nefromul embrionar şi hepatomul) la copii păstrează timp îndelungat caracterul expansiv de creştere, propriu tumorilor benigne, şi mult timp nu dau metastaze, în timp ce unele tumori benigne dispun de o creştere infiltrativă, de exemplu angioamele. La copii, spre deosebire de adulţi, se observă un fenomen uimitor de transformare a tumorilor maligne(de exemplu, a neuroblastoamelor) în benigne (ganglionevroame). Acest fenomen a fost numit *reversie a tumorii.* Incidenţa tumorilor maligne este mai înaltă la copiii de 3 – 5 ani,

ceea ce indică importanţa influenţelor cancerigene intrauterine, ce parvin, probabil, din partea organismului mamei.

Clasificarea. Caracterul disontogenetic al majorităţii tumorilor la copii face dificilă clasificarea lor. Pe de o parte, la copii în una şi aceeaşi tumoare se pot întâlni ţesuturi de geneză diferită, iar pe de altă parte – caracterul embrionar al multor tumori face imposibilă elucidarea apartenenţei lor tisulare. De aceea nu totdeauna e posibilă clasificarea tumorilor la copii după principiul histogenetic, după cum se clasifică tumorile la adulţi. Dacă pornim de la principiile dezvoltării ontogenetice, atunci toate tumorile la copii pot fi divizate în trei tipuri principale.

La tumorile de tipul I se referă *teratoamele*, sau *tumorile disontogenetice teratoide*. În prezent apariţia teratoamelor se explică prin dereglarea migraţiei celulelor sexuale embrionare la formarea segmentului caudal al crestei urogenitale. Detaşarea unei părţi de celule sexuale nediferenţiate din extremitatea caudală a acestei creste şi persistenţa lor duce la dezvoltarea teratoamelor.

După structura histologică se disting teratoame *histioide, organoide şi organismoide* (vezi *Tumorile*). Se disting de asemenea teratoame, care se dezvoltă din elementele embrioblastului – *teratoame embrionare*, şi dezvoltate din elementele trofoblastului – *teratoame extraembrionare*.

Se disting teratoame embrionare şi extraembrionare diferenţiate şi nediferenţiate – *teratoblastoame*.

Ţesuturile teratomului diferenţiat se maturizează concomitent cu ţesuturile purtătorului lor. De exemplu, la făt ele constau din elemente celulare, care corespund vârstei fătului şi-şi pierd caracterul nediferenţiat la momentul naşterii acestuia. De aceea ele nu dispun de o autonomie deplină şi de capacitatea de creştere progresivă. Prin aceasta teratoamele diferenţiate se deosebesc de tumorile benigne. Teratoblastomul conţine ţesuturi nediferenţiate imature, mai frecvent extraembrionare, capabile de creştere progresivă, dă metastaze şi este o tumoare malignă veritabilă.

Teratoamele histioide se mai numesc gamartoame, în varianta malignă – *gamartoblastoame*. Gamartomul (din grec. *hamarta* – greşeală)este o tumoare din ţesut embrionar, cu întârziere de diferenţiere faţă de ţesuturile purtătorului tumorii. La naştere din complexe tisulare dezvoltate excesiv şi neproporţional, de exemplu, din vase dezvoltate exuberant. Gamartoamele la copii sunt reprezentate de angioame, nevi, tumori embrionare ale organelor interne, tumori embrionare de histogeneză mezodermică şi mezenchimală (benigne şi maligne). Grupul gamartoamelor include şi tumorile ce se dezvoltă în baza *progonoamelor* – rămăşiţe ale organelor perioadei embrionare, nesupuse la timp involuţiei, de exemplu, tumorile din rămăşiţele coardei spinale, arcurilor branhiale, tractului hipofizar etc.

Tumorile de tipul II apar din *ţesuturile cambiale embrionare*, persistente în SNC, ganglionii simpatici şi suprarenale pe parcursul dezvoltării normale. Astfel, la copilul mai mic de 1 an asemenea primordii cambiale imature se menţin sub ependimul ventriculelor cerebrale şi dispar spre sfârşitul primului an de viaţă. Elemente celulare imature de caracter embrionar sub formă de simpatogonii cu mari posibilităţi potenţiale de proliferare şi diferenţiere se menţin în stratul medular al suprarenalelor până la vârsta de 10 – 11 ani. O particularitate a tumorilor de tipul II sunt anumite perioade de vârstă, în limita cărora se observă, de regulă, aceste tumori. Însă delimitarea lor strictă de gamartoame nu e posibilă şi separarea acestui tip de

tumori e întrucâtva relativă. Tumorile de tipul II sunt *meduloblastoamele, retinoblastoamele, neuroblastoamele.*

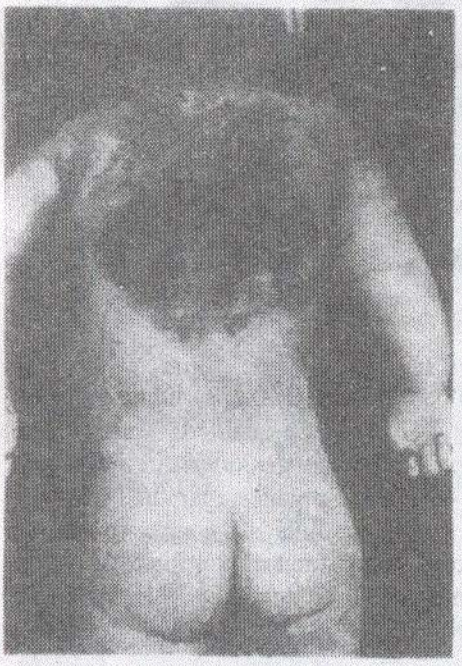
Tumorile de tipul III apar după tipul *tumorilor la adulți.* La copii majoritatea acestor tumori au histogeneză mezenchimală; mai frecvent se întâlnesc hemoblastozele, tumorile osteogene și cele mezenchimale ale țesuturilor moi. Tumorile epiteliale benigne (papilomul și polipii) apar destul de des la copii. Tumorile epiteliale maligne (cancerul) la copii se constată rar, întâlnindu-se în special cancerul glandelor endocrine și ale organelor genitale.

TUMORILE DISONTOGENETICE

GAMARTOAMELE ȘI GAMARTOBLASTOAMELE DE GENEZĂ VASCULARĂ

Hemangiomul reprezintă o tumoare din vase sanguine cu creștere autonomă, progresivă spre deosebire de hemangioectazii, dilatări locale ale vaselor, lipsite de creștere progresivă. La copii se observă două tipuri principale de hemangiom: capilar și cavernos.

Hemangiomul capilar sau hipertrofic (vezi *Tumorile*) este un gamartom din capilare proliferante cu aspect de nodul lobulat de culoare albăstruie sau roșiatică. Este cea mai frecventă tumoare benignă la copii. Însă uneori, în special la sugari, ea începe



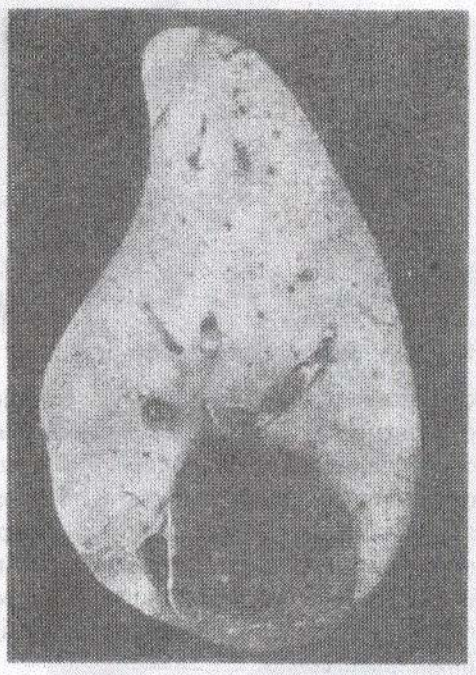


Fig.326. Hemangiom capilar gigant pe spate și pe gât la fetiță de 7 luni – sindromul Kasabach-Merritt (preparatul lui A.G.Talalaev).

Fig.327. Hemangiom cavernos al ficatului la fetiță de 5 luni.

să crească repede. Rareori se întâlnesc hemangioame congenitale gigante parţial capilare, parţial cavernoase (fig.326, p.619), însoţite de trombocitopenie, hemoragii masive cu sfârşit letal (sindromul Kasabach-Merritt). Hemangioamele capilare se localizează cu preponderenţă în piele, mai rar – în ficat şi alte organe, şi se caracterizează printr-o activitate proliferativă înaltă. Ele pot exulcera, servind ca sursă de sepsis la sugari. O particularitate a hemangioamelor capilare este caracterul infiltrativ de creştere, de care sunt legate recidivele frecvente după extirparea lor. Tumoarea nu dă metastaze.

Hemangiomul cavernos pare a fi mai mult un viciu de dezvoltare a vaselor, decât o tumoare adevărată; se întâlneşte la copii mai rar decât cea capilară. Se localizează în ficat, piele, tractul gastrointestinal, alte organe. La sugari rareori se observă hemangioame cavernoase gigante congenitale, care ocupă 2/3 din volumul ficatului (fig. 327, p.619). Astfel de bolnavi mor de hemoragii. Hemangioamele se pot cicatriza – involuţie spontană.

Relativ rar la copii se întâlneşte angiosarcomul – tumoare malignă propriu-zisă din vase.

Limfangiomul se întâlneşte la copii mai rar ca hemangiomul. În limfangiomul hipertrofic are loc proliferarea endoteliului capilarelor limfatice, se formează cavităţi

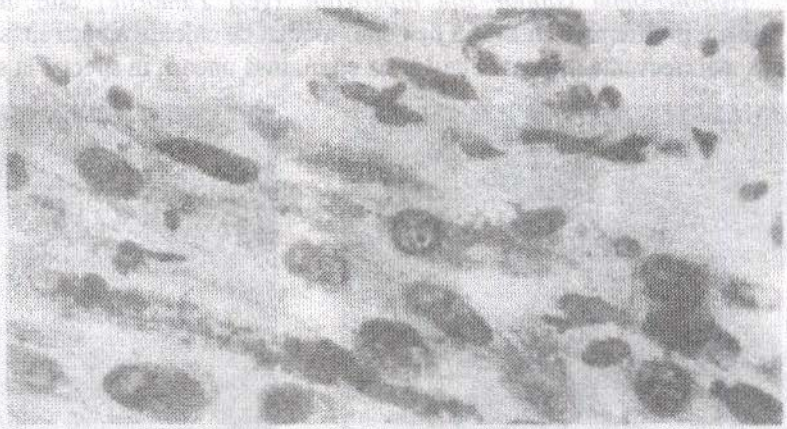


Fig. 328. Rabdomiosarcom embrionar

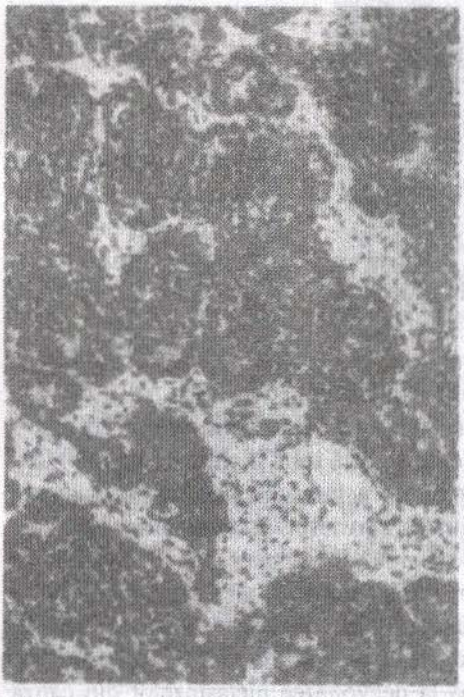
cavernoase cu manşoane din celule limfoide în pereţii lor. Dezvoltarea limfangiomului cavernos poate fi însoţită de *macrocheilie şi macroglosie*. Se întâlnesc limfangioame congenitale gigante ale gâtului *(hydroma cysticum colli congenitum)* care pot atinge dimensiunile capului unui copil. Tumoarea invadează organele gâtului, provoacă asfixie ori se infectează secundar; extirparea ei e imposibilă. Tumoarea constă din numeroase cavităţi, pavate cu endoteliu, între care se află ţesut mezenchimal lax sărac în celule; se observă proliferarea unor cordoane solide de endoteliu şi capilare, din contul cărora are loc creşterea infiltrativă. Rareori la copii se întâlneşte *limfangiosarcomul*.

GAMARTOAMELE ŞI GAMARTOBLASTOAMELE ŢESUTULUI MUSCULAR STRIAT

Rabdomiomul reprezintă o tumoare benignă din celule musculare embrionare, rar întâlnită. Se localizează în cord şi în muşchii extremităţilor sub formă de nodul cu un diametru de 10-15 cm, cu o nuanţă cafenie pe secţiune. Rabdomioamele congenitale multiple ale cordului trebuie diferenţiate de glicogenoză (vezi *Distrofiile*).

Rabdomioblastomul sau *rabdomiosarcomul embrionar* este o tumoare malignă din primordii embrionare desprinse din ţesutul muscular (vezi *Tumorile*). Constă din celule mari cu nuclee voluminoase, adesea polimorfe, care amintesc mioblaştii embrionari. În citoplasmă se observă striaţie longitudunală şi transversală (fig.328, p.620). La copii se localizează ectopic în organele micului bazin – vezica urinară, vagin, ţesutul celular al micului bazin, în glandele sexuale, mai rar în rinofaringe şi alte organe. În regiunea vezicii urinare şi a vaginului are aspectul unor proliferări albicioase polipoase, racemoase, acoperite cu epiteliul mucoasei, de unde şi denumirea tumorii cu o atare localizare – *polip botrioid* (din *botryoides* – racemos).

Această tumoare, rar înregistrată, se întâlneşte în principal la copii. Infiltrând organele micului bazin, provoacă obstrucţia căilor urinare, până la dezvoltarea uremiei, se exulcerează, sângerează, se supune infectării secundare. Metastazează în ganglionii limfatici regionali şi pe cale hematogenă – în plămâni.



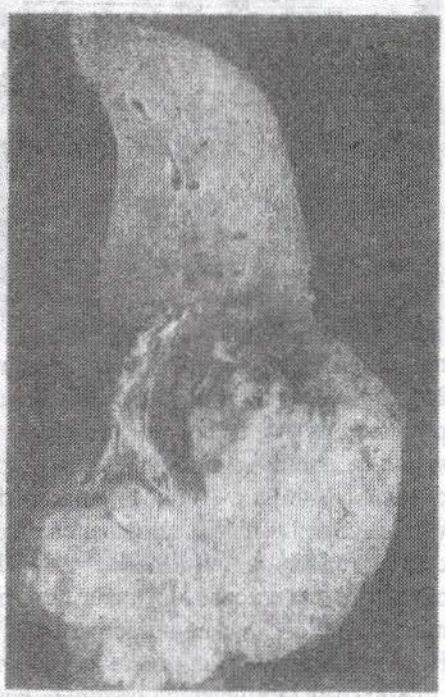


Fig. 329. Nefroblastom (preparatul lui V.H.Suhova).

Fig. 330. Hepatoblastom.

GAMARTOBLASTOAMELE ORGANELOR INTERNE

Nefroblastomul sau *nefromul embrionar (tumoarea Wilms, adenosarcomul)* este o tumoare malignă a rinichiului, ce se dezvoltă din primordiul renal pluripotent – ţesutul metanefrogen (fig. 329, p.621). Timp îndelungat creşte în mod expansiv, în limita capsulei, comprimând ţesutul renal. Uneori atinge dimensiuni uriaşe. Pe secţiune e de culoare roză-albicioasă, cu aspect nodular şi focare de hemoragii recente şi vechi. Ulterior tumoarea invadează ţesuturile adiacente şi metastazează în plămâni. Este constituită din câmpuri solide sau cordoane de celule cu nucleul oval sau rotund, în centrul cărora se formează structuri tubulare, care amintesc tubii renali sau glomerulii renali. Printre câmpurile solide şi tubi se află ţesut lax microfibrilar cu celule alungite, în care sunt prezente diverse derivate ale mezodermului – fibre musculare striate şi netede, ţesut celulo-adipos, vase, cartilaj. Rareori se depistează derivatele ectodermului sub formă de ţesut nervos.

Nefroblastomul cu unele excepţii se întâlneşte numai la copii (de la 1 până la 4 ani) şi după frecvenţă ocupă al patrulea loc printre alte tumori.

Hepatoblastomul, sau *hepatomul embrionar* reprezină o tumoare malignă a ficatului, ce se dezvoltă dintr-un primordiu embrionar pluripotent. Sub formă de

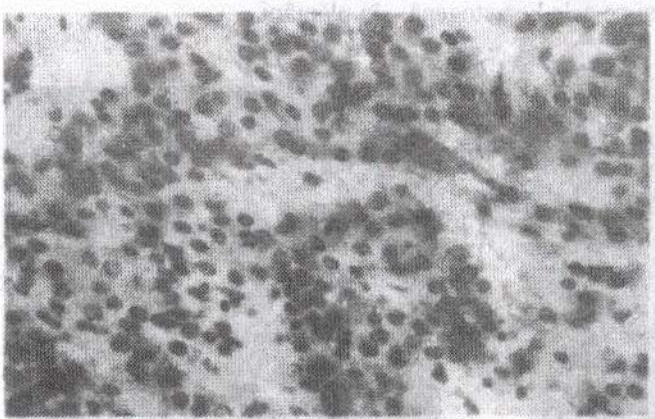


Fig. 331. Hepatoblastom. Cordoane solide constituite din celule hepatice embrionare.

noduli multipli galbeni-albicioşi invadează ţesutul hepatic, creşte repede, metastazează în ganglionii limfatici şi pe cale hematogenă – în plămâni (fig.330, p.621). Poate produce bilă atât în nodulul principal, cât şi în metastaze. Este constituit din câmpuri solide de celule hepatice embrionare, printre care se află tubi şi chisturi, ce amintesc canaliculele biliare (fig.331). Gradul de diferenţiere a ţesutului hepatic din tumoare variază. Spaţiul dintre câmpurile solide este umplut cu ţesut mezenchimal lax, care conţine uneori o mulţime de vase de tip sinusoidal, inclusiv până la formarea cavităţilor cavernoase. În unele tumori se pot întâlni derivate ale mezenchimului şi mezodermului – ţesut adipos, cartilaj, os, uneori ţesut muscular striat embrionar. Hepatoblastomul se întâlneşte în principal la sugari şi la copiii mici.

Sfârşitul letal survine uneori la copil până la dezvoltarea metastazelor din cauza hemoragiei în cavitatea abdominală, deoarece tumoarea e bogată în vase şi hemoragia poate fi declanşată de un traumatism minim.

TERATOAMELE ŞI TERATOBLASTOAMELE

Teratoamele organismoide şi organoide reprezintă tumori cu creştere expansivă, ce ating adesea dimensiuni mari şi constau din diverse structuri tisulare – derivate ale tuturor celor trei foiţe embrionare, cu prezenţa sau lipsa elementelor ţesuturilor extraembrionare (elementele trofoblastului).

Teratoamele au o localizare determinată tipică lor: ovarele şi testiculele, regiunea sacro-coccigiană, mediastinul, spaţiul retroperitoneal, vestibulul faringian, baza craniului. La adulţi se întâlnesc mai ales teratoamele glandelor sexuale şi ale mediastinului. Cea mai frecventă localizare a teratomului la copii este regiunea sacro-coccigiană.

Teratomul sacro-coccigian se evidenţiază de regulă la naştere, se întâlneşte şi la feţi, mai frecvent la fetiţe. Majoritatea teratoamelor de această localizare sunt benigne, organismoide. Uneori ating dimensiuni foarte mari, îngreunând evoluţia travaliului. Pot umplea cavitatea micului bazin, fără a leza oasele bazinului. Tumoarea constă din structuri, ce amintesc organele, şi din ţesuturi diverse, de exemplu, anse intestinale, ţesut hepatic, rudimente ale extremităţilor etc. (fig.332). Mai rar se întâlnesc *teratoblastoamele maligne*, când de rând cu ţesuturile mature predomină creşterea structurilor solide sau papilifere asemănătoare carcinomului. Proliferările papilifere sunt derivate ale *ţesuturilor extraembrionare (trofoblastului)*.

Dintre *teratoamele ovarelor* la copii, spre deosebire de adulţi, se întâlnesc mai frecvent *teratoblastoamele maligne*. Ele au caracter de chisturi multiloculare,

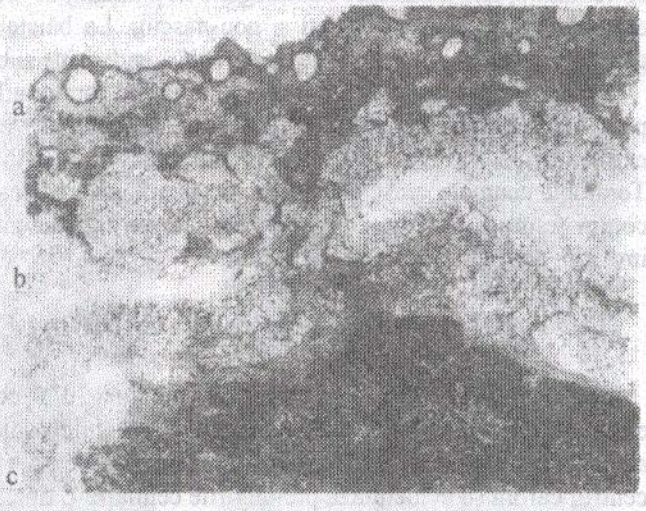


Fig. 332. Teratom sacro-coccigian la fetiţă de 1 lună.

a – epiteliu pluristratificat pavimentos; b – ţesut celulo-adipos; c – ţesut glandular.

constituite din ţesuturi mature, printre care se întâlnesc câmpuri de proliferări solide nediferenţiate de caracter embrionar şi extraembrionar. Astfel de teratoblastoame pot da metastaze în plămâni. Se cunosc cazuri de teratoame mature la copii, constituite din ţesuturi diferenţiate, care după extirparea chirurgicală dau, totuşi, o diseminare pe peritoneu.

Teratoamele testiculare se întâlnesc mai frecvent până la vârsta de 2 ani, adesea se depistează la naştere. Teratoamele testiculare, spre deosebire de teratoamele ovarelor la copii, sunt *mai frecvent benigne*. La adulţi, viceversa, ele mai des sunt maligne. Teratoamele maligne sunt descrise la băieţi în vârstă de 15–16 ani: histologic constau, de regulă, din derivatele ţesutului epitelial – epiteliu pavimentos cornificat, glande mucoase, ţesut epitelial nediferenţiat.

Teratoamele retroperitoneale şi mezenterice în majoritatea cazurilor se manifestă din momentul naşterii sau la vârsta de 2 – 3 ani. Ating dimensiuni mari, se întâlnesc mai frecvent la fetiţe. Se localizează mai aproape de diafragm, decât de regiunea pelviană, sunt, de regulă, benigne, foarte rar – maligne.

Teratoamele masive polichistice şi solide cu prezenţa ţesuturilor imature totdeauna sunt maligne.

Teratoamele vestibulului faringian (polipi congenitali ai vestibulului faringian) reprezintă formaţiuni polipoide, întâlnite la feţi şi nou-născuţi. Se localizează pe bolta faringelui, de unde cresc sub formă de proliferări polipoide, o parte a cărora este acoperită cu mucoasă, iar alta – cu piele. Atingând uneori dimensiuni considerabile fac dificilă naşterea. De regulă constau din ţesuturi mature şi organe rudimentare. Se pot întâlni şi forme intens diferenţiate, care corespund celui de al doilea gemene depreciat, ce atinge dimensiunile capului unui copil; tumoarea se fixează în regiunea maxilarelor sau a vestibulului faringian (aşa-numitul *epignatus*). Teratoamele maligne ale acestei regiuni se întâlnesc rar.

Teratoamele intracraniene în jumătate de cazuri sunt maligne, conţin ţesuturi embrionare în curs de creştere. În cazuri rare teratoamele extrapineale sunt corio-epitelioame, dau metastaze hematogene în plămâni, se localizează în regiunea bazală a craniului. Sunt descrise la feţi şi nou-născuţi. La băieţei deseori se localizează lângă glanda pineală şi pot fi însoţite de dereglări endocrine sub formă de pubertate precoce.

Teratoblastomul este un analog malign al teratomului, în care întotdeauna sunt prezente câmpuri de ţesut activ productiv imatur embrionar sau mai frecvent extraembrionar, care se pot combina cu elemente de ţesuturi mature. Teratoblastoamele cresc repede şi metastazează. Metastazele, ca şi nodulul primar, conţin ţesuturi mature şi imature. Mai rar se întâlnesc teratoame numai din ţesuturi imature, de regulă, extraembrionare.

TUMORILE DIN ŢESUTURI CAMBIALE EMBRIONARE

Meduloblastomul este o tumoare malignă din celule-stem neuroectodermale embrionare – *meduloblaşti*. E constituit din celule ovale sau rotunde cu citoplasma săracă, abia deslușită, aranjate sub formă de r o z e t ă (formează structuri inelare), în centrul cărora se evidenţiază prelungirile celulare. E tipică formarea s t r u c t u r i l o r r i t m i c e, care au aspect de rânduri celulare sau colonițe (fig. 333, p.625). Se consideră, că pe parcursul ontogenezei meduloblaştii se diferenţiază în neuroblaşti şi spongioblaşti. Tumoarea se întâlneşte mai ales la copii, localizându-se în regiunea cerebelului pe linia mediană – pe linia de joncţiune a canalului rahidian. Are consistenţă moale, culoare roză-cenuşie şi invadează ţesutul cerebral şi

leptomeningele. Metastazează pe căile circulației lichidului cefalorahidian în limita SNC. Foarte rar dă metastaze hematogene în plămâni.

Retinoblastomul este o tumoare malignă din celule embrionare nediferențiate ale retinei. Unii autori afirmă, că sursa de dezvoltare a acestei tumori sunt de asemenea meduloblaştii. Masele tumorale sunt de culoare galbenă-cenuşie, de consistență moale, encefaloidă. Tumoarea e constituită din celule rotunde sau ovale, dispuse în r o z e t e, poate avea şi aspect de manşoni localizați în jurul vaselor. E predispusă la necroză (focarele de necroză supunându-se uşor calcinozei).

Se întâlnesc mai frecvent la copiii de până la 2 ani; pot fi bilaterale, uneori apar spontan, alteori au caracter ereditar (se moştenesc după tipul dominant). Sunt descrise cazuri unice de însănătoşire spontană (reversie). Tumoarea invadează țesuturile adiacente, condiționând protruzia globului ocular, deformarea feței, infiltrează regiunea bazală a craniului. Metastazează în oase, ficat, mai rar – în plămâni şi ganglionii limfatici.

Neuroblastomul este o tumoare malignă din celulele-stem ale ganglionilor simpatici şi ale țesutului medular al suprarenalelor. Conform unor opinii recente histogenetic neuroblastomul este un apudom, deoarece secretă *catecolamine*. Se localizează în regiunea suprarenalelor, ganglionilor simpatici cervicali sau toracici, în spațiul retroperitoneal. Poate avea caracter multicentric, localizându-se în ambele suprarenale, în suprarenală şi ganglionii toracici etc. Are aspect de nodul într-o capsulă subțire, care distruge suprarenala, pe secțiune e de culoare roză-albicioasă, cu numeroase necroze şi hemoragii. Histologic tumoarea constă din celule rotunde, asemănătoare limfocitelor, cu nucleul hipercrom şi citoplasma abia desluşită – simpatogonii, de unde şi denumirea veche a acestei forme de tumoare nediferențiată – *simpatogoniom*. Celulele formează r o z e t e (fig. 334), în centrul cărora la impregnarea cu argint se evidențiază prelungirile nervoase. În tumoare se constată

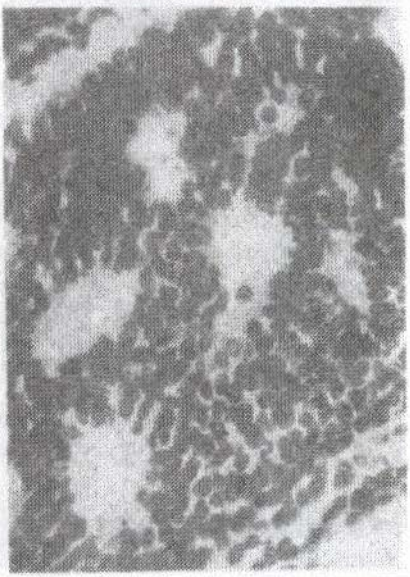


Fig. 333. Meduloblastom la fetiță de 3 ani şi 2 luni.
Fig. 334. Neuroblastom.

focare vaste de necroză cu cariorexis şi hemoragii. Simpatoblastoamele – tumori mai diferenţiate, sunt formate din celule mai mari, cu citoplasma mai lată, nuclee mai clare, se întâlnesc şi celule gigante, reţeaua neurofibrilară e bine delimitată. Varianta şi mai diferenţiată a tumorii – *ganglioneuroblastomul,* se caracterizează prin prezenţa celulelor ganglionare atipice. Sunt descrise cazuri de transformare a *neuroblastoamelor nediferenţiate în ganglioneuroame şi ganglioneurofibroame mature benigne* (fig.335) atât spontan, cât şi sub influenţa tratamentului.

Neuroblastomul creşte repede şi dă o mulţime de metastaze. Se disting două tipuri de metastaze: 1) în ganglionii limfatici regionali şi ficat; 2) în oasele scheletului – coaste, coloana vertebrală, oasele bazinului şi ale craniului. Uneori se observă metastaze în piele. Evoluţia clinică a neuroblastomului la copii poate fi însoţită de creşterea tensiunii arteriale, hiperhidroză ca urmare a secreţiei de către celulele tumorale a caticolaminelor, care la bolnavi pot fi depistate în sânge şi urină. Neuroblastomul se întâlneşte mai frecvent la copiii de până la 1 an, dar poate fi observat şi până la vârsta de 11 ani. Sunt descrise cazuri de neuroblastom la feţi şi la nou-născuţi, la adulţi ele ţin de cazuistică.

TUMORILE LA COPII, CARE SE DEZVOLTĂ DUPĂ TIPUL TUMORILOR LA ADULŢI

La copii predomină *tumorile SNC – astrocitoamele* şi *tumorile ţesutului hematopoietic* (leucozele, limfoamele maligne). Printre tumorile benigne ale ţesuturilor moi vom menţiona *angiofibromul juvenil rinofaringian.* Se întâlneşte la vârsta de 8–18 ani. Are o consistenţă densă, aspectul unor proliferări polipoase, acoperite cu mucoasă; se localizează în rinofaringe, creşte foarte repede, umple cavitatea nasului, deseori exulcerează, sângerează, se infectează. Microscopic este un

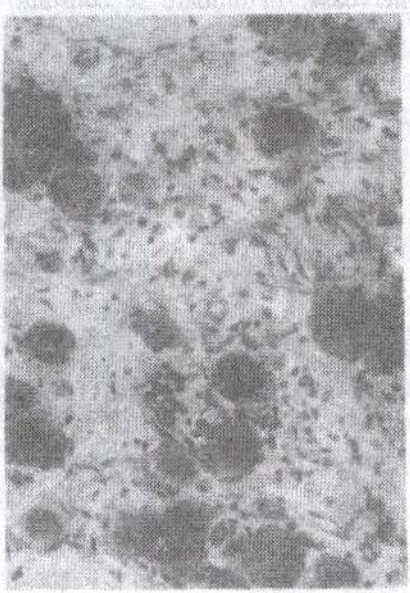


Fig. 335. Ganglioneurofibrom.

Fig. 336. Angiofibrom juvenil al rinofaringelui.

fibrom cu fibroblaşti suculenţi şi cu un număr mare de vase cu pereţi subţiri (fig. 336, p.626). Extirparea radicală a tumorii e imposibilă, după operaţie adesea recidivează. Uneori după maturarea sexuală se supune reversiei. Deşi structura tumorii e benignă şi metastaze nu se observă, evoluţia clinică şi prognosticul sunt nefavorabile.

La copii sunt frecvente t u m o r i l e o a s e l o r: benigne – *osteoamele şi condroamele, osteoblastoclastoamele* şi maligne – *osteosarcoamele, sarcomul Ewing.* Condroamele benigne sau aşa-numitele *exostoze cartilaginoase* se constată frecvent la copiii de vârstă şcolară în regiunea extremităţilor. Osteosarcoamelor (inclusiv sarcomul Ewing) le revin 18 % din toate sarcoamele la copii; condrosarcoamele la copii se întâlnesc rar. În jumătate de cazuri osteosarcoamele se localizează în metafiza inferioară a femurului; se întâlnesc în principal la copiii de 11 – 14 ani, au o creştere progresivă şi dau metastaze vaste.

BOLILE PROFESIONALE

Bolile profesionale sunt condiţionate de acţiunea asupra organismului a factorilor patogeni ai mediului de producţie în condiţiile activităţii de muncă a omului.

Etiologia şi clasificarea. O clasificare unică a bolilor profesionale nu există. Cea mai acceptabilă este clasificarea elaborată în baza p r i n c i p i u l u i e t i o l o g i c, conform căruia se disting 5 grupe de boli profesionale, provocate de acţiunea: 1) factorilor chimici de producţie; 2) prafului industrial; 3) factorilor fizici; 4) supraîncordării; 5) factorilor biologici.

Patogenia. Printre mecanismele de declanşare a bolilor profesionale, de rând cu cele s p e c i f i c e, condiţionate de particularităţile acţiunii factorului patogen profesional, se disting şi cele n e s p e c i f i c e. În prezent particularităţile patogeniei bolilor profesionale pot fi determinate de a c ţ i u n e a c o m p l e x ă a diferitor factori – chimici, coniotici, vibraţii, condiţii microclimatice modificate etc. Mulţi factori profesionali pot provoca diverse efecte îndepărtate. *Efectul oncogen* se constată în azbestoză, când apare mezoteliomul pleural şi cancerul pulmonar, în berilioză, când se dezvoltă cancerul pulmonar. Acţiunea îndelungată a nichelului, cromului şi zincului poate induce peste mulţi ani o tumoare malignă pe locul de contact cu aceste substanţe şi în diverse organe. Unii factori profesionli au un *efect gonadotrop* şi provoacă atrofia testiculelor şi a ovarelor (nichelul, stibiul, manganul, undele electromagnetice (UEM) de radiofrecvenţe, radiaţiile ionizante). Cu scurgerea timpului mulţi dintre factorii profesionali pot exercita nu numai un efect *gonadotrop,* dar şi *mutagen şi embriotrop* (avort, vicii de dezvoltare etc.).

BOLILE PROFESIONALE, PROVOCATE DE ACŢIUNEA FACTORILOR CHIMICI DE PRODUCŢIE

Acest grup de afecţiuni e vast şi divers. El include intoxicaţii acute şi cronice, consecinţele lor, care evoluează cu lezarea diferitelor organe şi sisteme; afecţiunile pielii (dermatita de contact, onichiile şi paronichiile, melanodermia etc.); febra de zinc sau fluoroplastică (teflonică).

Etiologia. Există un mare număr de substanţe toxice folosite în industrie şi care pot cauza intoxicaţii şi afecţiuni acute şi cronice. Astfel de substanţe sunt plumbul, tetraetilul de plumb, manganul, nitrogazele sau oxizii de azot, arseniul şi compuşii lui, hidrogenul arseniat, fosforul şi compuşii lui, acidul cianhidric, dicloretanul, tetraclorura de carbon, benzenul. În agricultură se folosesc pe scară largă insecticidele şi pesticidele, care de asemenea pot fi surse de intoxicare. Deosebit de periculoase pentru om sunt insecticidele fosfororganice (tiofosul etc.).

Anatomia patologică. Schimbările în intoxicaţiile cu toxine chimice industriale sunt diverse. Ele sunt descrise detaliat în manualele de toxicologie, medicină judiciară, dermatologie. Vom menţiona, că în intoxicaţiile manifeste fiecare grup de substanţe chimice îşi are particularităţile sale caracteristice în tabloul anatomopatologic, adică acţiunea fiecărui grup de substanţe chimice îşi are localizarea preferenţială a procesului patologic, organele-ţintă, proprii acestui grup. De exemplu, în intoxicaţia cu hidrocarburi clorate se afectează mai frecvent ficatul, în intoxicaţia cu substanţe, care au în structura lor inelul benzenic – organele hematopoietice, în intoxicaţia cu narcotice – sistemul nervos şi ficatul, în intoxicaţia cu mercur şi derivatele acestuia – sistemul nervos şi rinichii.

BOLILE PROFESIONALE, PROVOCATE DE PRAFUL INDUSTRIAL (PNEUMOCONIOZELE)

Pneumoconiozele (din lat. *pneumon* – plămân, *conia* – praf) sunt afecţiuni coniotice ale plămânilor. Termenul "pneumoconioză" a fost propus de Zenker în 1867.

Praf industrial se numesc particule foarte mici de substanţă solidă, formate în procesul de producere, care nimerind în aer se menţin în el în stare de suspensie un anumit timp.

Distingem praf anorganic şi organic. *Prafuri anorganice* sunt praful de cuarţ (conţine 97-99 % bioxid de siliciu liber – SiO_2), de siliciu, metalic; *organice* –praful vegetal (de făină, lemn, bumbac, tutun etc.) şi animal (de lână, blană, păr etc.). Praful mixt conţine în diferite proporţii praf de cărbune, de piatră, de cuarţ şi de siliciu, sau praf de minereu de fier cu particule de fier şi de cuarţ. Particulele de praf industrial se subdivizează în vizibile (peste 10 μm în diametru), microscopice (0,25–10 μm) şi ultramicroscopice (mai mici de 0,25 μm), depistate cu ajutorul microscopului electronic.

Cel mai mare pericol îl prezintă particulele mai mici de 5 μcm, care pătrund în sectoarele profunde ale parenchimului pulmonar. O mare importanţă are forma, consistenţa particulelor de praf şi solubilitatea lor în lichidele tisulare. Particulele de praf cu marginile ascuţite, dinţate traumatizează mucoasa căilor respiratorii. Particulele fibrilare de praf de origine animală şi vegetală provoacă rinită, laringită, traheită, bronşită, pneumonie, pneumonită cronică. La dizolvarea particulelor de praf apar compuşi chimici, care exercită o acţiune excitantă, toxică şi histopatogenă, pot provoca dezvoltarea ţesutului conjunctiv în plămâni, adică pneumoscleoza.

Clasificarea. Din pneumoconioze putem menţiona silicoza, silicatoza, metaloconiozele, carboconiozele, pneumoconiozele provocate de praful mixt, pneumoconiozele provocate de praful organic.

SILICOZA

Silicoza (din lat. *silicium* – siliciu) sau *calicoza* (din grec. *chalix* – piatră de var) este provocată de inspirația de lungă durată a prafului, care conține bioxid de siliciu liber – SiO_2 (fig.337).

Patogenia. Actualmente dezvoltarea silicozei este pusă în legătură cu procesele chimice, fizice și imune, care iau naștere la interacțiunea particulelor de praf cu țesuturile. Nu este exclus și rolul factorului mecanic.

Conform teoriei t o x i c o - c h i m i c e bioxidul de siliciu cristalin se dizolvă treptat în lichidul tisular cu formarea soluției coloidale de acid silicic (H_2SiO_3), care lezează țesuturile și provoacă procesul fibros. Însă această teorie nu explică mecanismul complicat de dezvoltare a țesutului conjunctiv în silicoză. T e o r i i l e f i z i c o – c h i m i c e explică mecanismul acțiunii particulelor de cuarț prin dereglarea rețelei cristaline a acestuia, astfel creându-se condiții favorabile pentru reacția chimică activă dintre particulele de cuarț și țesutul circumiacent. La dizolvarea treptată a particulelor de cuarț se formează acid silicic cu un grad înalt de polimerizare, care are însușiri toxice și provoacă dezvoltarea țesutului conjunctiv. Acest acid, la fel ca și glicozaminoglicanii, participă la formarea fibrelor colagene. Conform t e o r i e i i m u n o l o g i c e, în urma acțiunii bioxidului de siliciu asupra țesutului și celulei are loc dezintegrarea lor și apariția autoantigenilor, ceea ce asigură autoimunizarea. Complexul imun generat de reacția dintre antigen și anticorp exercită o acțiune patogenă asupra țesutului conjunctiv pulmonar, ca rezultat formându-se nodulul silicotic. Însă anticorpi specifici în silicoză nu s-au depistat.

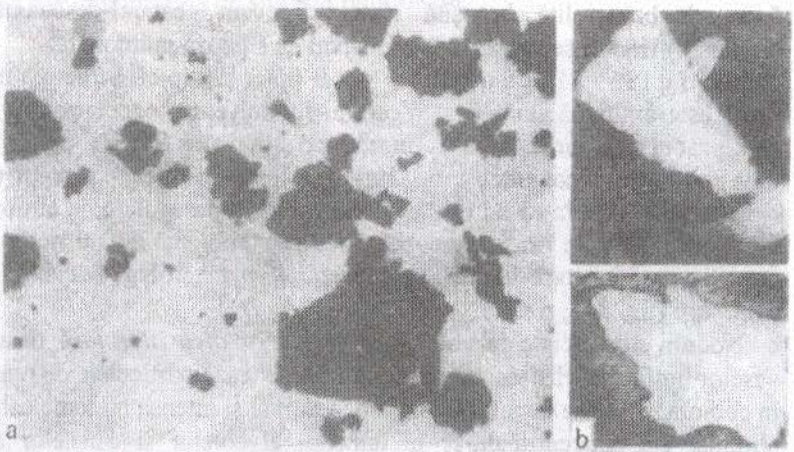


Fig. 337. Silicoză. Particule de praf de cuarț. Microfotoelectronogramă.
a – X 10000; b – X 20000.

S-a constatat, că reacția primară în patogenia silicozei este lezarea macrofagilor pulmonari de praful de cuarț. Particulele de cuarț fagocitate lezează membranele fagolizozomilor, în care se localizează, dereglând permeabilitatea lor. Permeabilitatea sporită a membranelor face posibilă ieșirea fermenților hidrolitici ai macrofagilor din fagolizozomi în citoplasmă, provocând autoliza și necroza macrofagilor. Conform

acestei teorii importanţă primordială în patogenia fibrozei silicotice revine *necrozei coniofagilor cu stimularea ulterioară a proliferării fibroblaştilor* de către produsele de dezintegrare ale macrofagilor.

Anatomia patologică. În mucoasa şi submucoasa cornetelor nazale, laringelui, traheei se constată atrofie şi scleroză. Plămânii în silicoză au volum mărit, sunt denşi ca urmare a sclerozei difuze şi conţinutului exagerat de bioxid de siliciu (în reziduul uscat al plămânilor sănătoşi îi revin 0,04 – 0,73 %, în silicoză – 4,7 – 12,35%). Silicoza se manifestă în plămâni prin două forme principale: nodulară şi difuzo-sclerotică (sau interstiţială).

În *forma nodulară* în plămâni se constată un număr mare de noduli silicotici şi noduri (fig. 338, p.631), care reprezintă focare miliare şi mai mari de scleroză de formă rotundă, ovală sau neregulată, de culoare cenuşie sau neagră-cenuşie. În silicoza gravă nodulii confluează în pachete mari silicotice, care ocupă o bună parte din lob sau chiar lobul întreg. În astfel de cazuri avem *forma pseudotumorală* de silicoză pulmonară. (fig.339, p.631). Forma nodulară apare la o concentraţie înaltă de bioxid de siliciu liber în praf şi acţiunea îndelungată a prafului.

În *forma difuzo-sclerotică* nodulii silicotici tipici lipsesc în plămâni, fiind prezenţi în ganglionii limfatici de bifurcaţie. Această formă se observă la inspiraţia prafului industrial cu un conţinut redus de bioxid de siliciu liber, de aceea în prezent în legătură cu aplicarea măsurilor de profilaxie a silicozei incidenţa ei a crescut cu mult. În plămâni în forma dată se constată numeroase traveuri subţiri de ţesut conjunctiv şi scleroză în jurul bronhiilor şi vaselor. Ţesutul conjunctiv proliferează în septurile alveolare, spaţiile peribronşice şi perivasculare. Se dezvoltă emfizem difuz, deformarea bronhiilor, stenozarea şi dilatarea lumenului lor *(bronşectazii)*, diverse forme de bronşiolită, bronşită (mai frecvent cataral-descuamativă, rareori – purulentă).Uneori se constată *forma mixtă* de silicoză pulmonară.

N o d u l i i s i l i c o t i c i pot fi tipici şi atipici. Structura nodulilor silicotici *tipici* este ambiguă: unii sunt alcătuiţi din traveuri concentrice de ţesut conjunctiv hialinizat şi au o formă rotundă, în timp ce alţii nu au formă rotundă, fiind alcătuiţi din traveuri de ţesut conjunctiv, orientate turbionar în diferite direcţii (fig. 340, p.631). Nodulii silicotici a t i p i c i au o configuraţie neregulată, în ei lipsesc traveurile de ţesut conjunctiv cu orientare concentrică sau turbionară. Toţi nodulii conţin cantităţi mari de praf în stare liberă sau concentrat în macrofagi – *celule ""cu praf"" sau coniofagi* (fig. 341, p.632).

Nodulii silicotici se dezvoltă în *alveole* şi *canalele alveolare*, de asemenea pe locul vaselor limfatice. Histiocitele alveolare fagocitează particulele de praf şi se transformă în coniofagi. În caz de prăfuire de lungă durată şi intensă nu toate celulele "cu praf" se elimină, ele concentrându-se în lumenul alveolelor şi canalelor alveolare. Printre celule apar fibre colagene, se formează *nodulul celulo-fibros*. Treptat coniofagii se necrotizează, iar numărul de fibre colagene creşte, formându-se *nodulul fibros tipic*. În mod analog se formează nodulul silicotic şi la nivelul vasului limfatic.

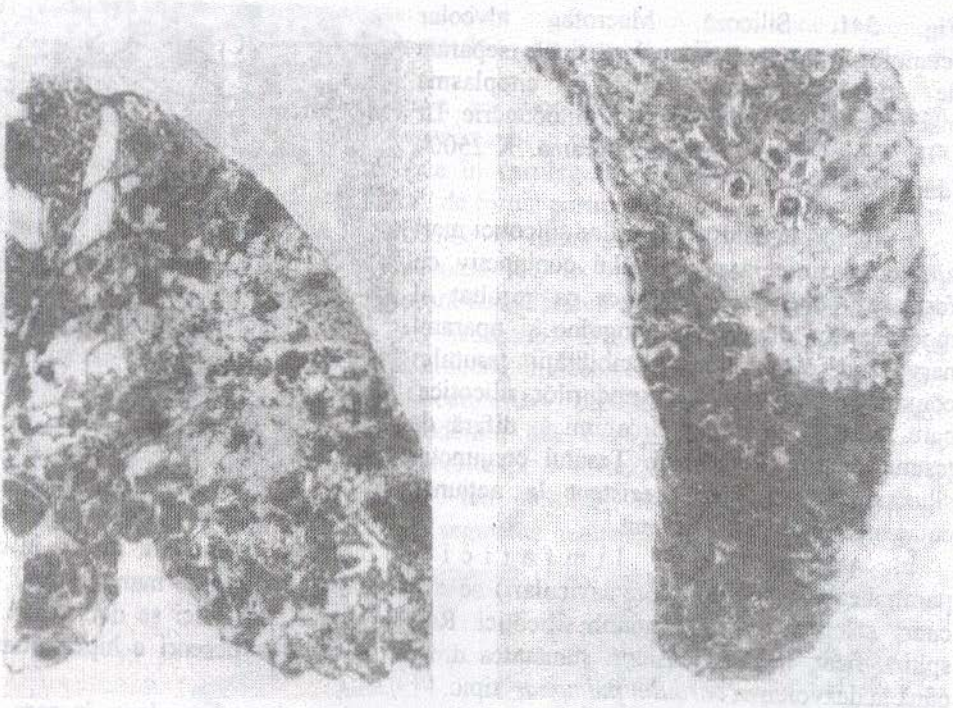


Fig. 338. Silicoză. Noduli şi noduri silicotice multiple în plămân.

Fig. 339. Forma pseudotumorală de silicoză pulmonară.

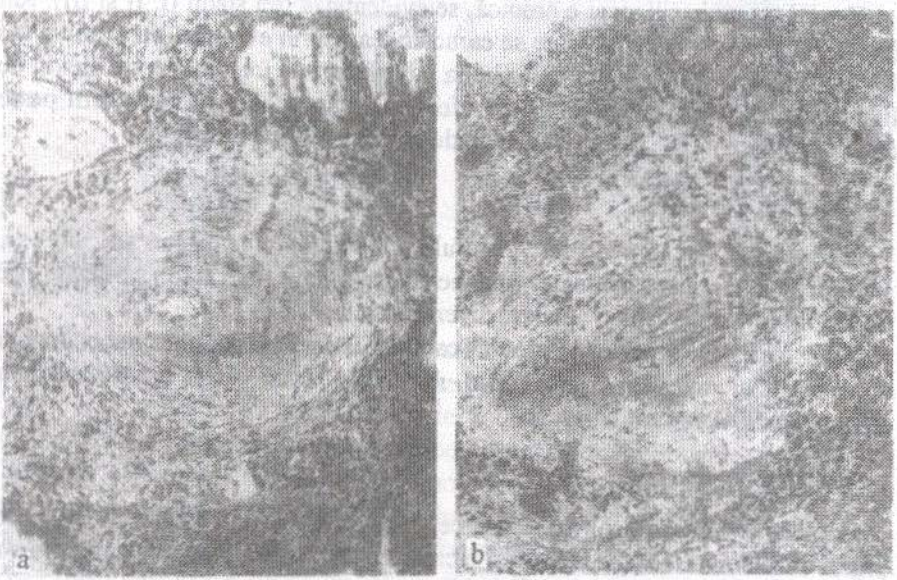


Fig. 340. Noduli silicotici tipici.

a – nodul cu amplasare concentrică a fasciculelor colagene; b – nodul cu amplasare turbionară a fasciculelor.

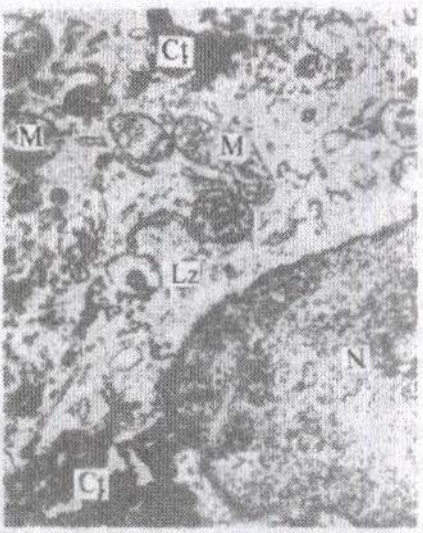


Fig. 341. Silicoză. Macrofag alveolar (coniofag); conglomerate şi particule separate de cristale de cuarţ (Cţ) în citoplasma macrofagului; N – nucleu; M – mitocondrie; Lz – lizozom. Microfotoelectronogramă. X 25000 (după Policard).

În silicoză în centrul nodulilor silicotici mari are loc dezintegrarea ţesutului conjunctiv cu formarea *cavernelor silicotice* ca rezultat al modificărilor din vasele sanguine şi aparatul nervos al plămânilor, instabilităţii ţesutului conjunctiv al nodulilor şi nodurilor silicotice, care, după componenţa biochimică, diferă de ţesutul conjunctiv normal. Ţesutul conjunctiv silicotic e mai puţin rezistent la acţiunea colagenazei, decât cel normal.

În ganglionii limfatici (de bifurcaţie, parahilari, rareori în cei paratraheali, cervicali, supraclaviculari) se evidenţiază o cantitate mare de praf de cuarţ, scleroză difuză şi noduli silicotici. Rareori nodulii silicotici se depistează în splină, ficat, măduva oaselor. Jumătatea dreaptă a cordului deseori e hipertrofiată, până la dezvoltarea *cordului pulmonar* tipic.

La silicoză adesea se asociază tuberculoza, survine *silicotuberculoza,* în care, în afară de noduli silicotici şi modificări tuberculoase, se evidenţiază focare *silicotuberculoase.*

Evoluţia silicozei e cronică, se evidenţiază trei stadii (I, II şi III). Rareori se întâlneşte *silicoza "acută",* care se caracterizează prin evoluţia afecţiunii şi exit peste 1 – 2 ani. Această silicoză se dezvoltă la o concentraţie foarte mare de bioxid de siliciu liber în praf. *Silicoza tardivă* este o afecţiune, care afectează muncitorii peste câţiva ani după abandonarea profesiei, legate de acţiunea prafului.

SILICATOZELE

Silicatozele sunt provocate de praful care conţine silicaţi, în care SiO_2 se află în stare legată cu alte elemente (magneziu, aluminiu, fier etc.). Silicaţii sunt larg răspândiţi în natură şi au o aplicare diversă în industrie.

Silicatoze sunt azbestoza, talcoza, caolinoza, cementoza, pneumoconioza prin praf de mică sau micaceică etc. Cele mai importante sunt *azbestoza, talcoza şi pneumoconioza micaceică.*

AZBESTOZA

Azbestoza este o pneumoconioză ce se dezvoltă la un contact de lungă durată cu praful de azbest. Evoluţia afecţiunii e cronică, cu dispnee progresivă, tuse, insuficienţă cardiopulmonară.

Azbestul este un mineral cu structură fibrilară. După structura chimică este un silicat de magneziu ($3\ MgO{\cdot}2SiO_2{\cdot}2H_2O$). Fibrele de azbest au lungimea de 2 – 5 şi chiar 125 – 150 μm, grosimea de 10 – 60 μm. Azbestul are o aplicare largă în industrie.

Anatomia patologică. La necropsie se constată de regulă bronşita cataral-descuamativă, mai rar purulentă, bronşectazii şi bronşioloectazii cu hiperplazia glandelor mucoase, modificări distrofice în cartilage şi calcificarea lor. Afectarea bronhiilor în azbestoză e legată, probabil, de forma particulelor de azbest, ale cărui fire de praf lungi şi ascuţite, împotmolindu-se în lumenul bronhiilor şi bronhiolelor, traumatizează şi excită permanent mucoasa lor. În cutia toracică se evidenţiază *aderenţe pleurale difuze*, pleura e îngroşată considerabil. P l ă m â n i i sunt induraţi din cauza proliferării ţesutului conjunctiv în septurile alveolare, printre lobuli, în jurul bronhiilor şi vaselor. Spre deosebire de silicoză, în azbestoză nu apar noduli şi noduri sclerotice clar delimitate. În ţesutul conjunctiv proliferant se văd aglomerări considerabile de praf şi infiltrate moderate din histiocite, celule limfoide. E caracteristică prezenţa *corpusculilor azbestozici* – formaţiuni galben-deschise sau galben-întunecate cu lungimea de 15–150 nm, grosimea de 1–5 nm, cu capetele în formă de măciucă, alcătuite parcă din segmente izolate; forma şi dimensiunea lor

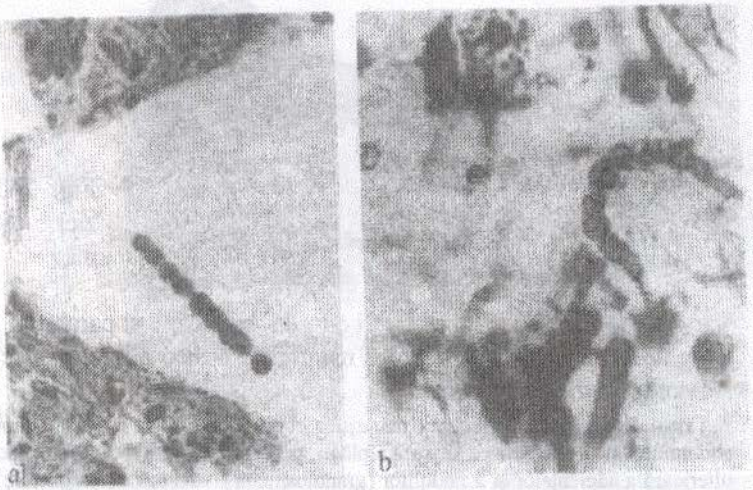


Fig. 342. Corpusculi azbeztozici în plămân.
a, b – diverse forme de corpusculi.

variază (fig.342). În cazuri grave scleroza interstiţială atinge un grad înalt, lumenele alveolelor abia se desluşesc sau sunt absolut invizibile.

G a n g l i o n i i l i m f a t i c i ai bifurcaţiei traheei, parahilari sunt puţin măriţi, denşi şi conţin mult praf. În ei se observă hiperplazia celulelor reticuloendoteliale, scleroză de focar şi difuză, fără dezvoltarea nodulilor. Pe degetele mâinilor şi ale picioarelor, pe palme, tălpi, mai rar pe gambe apar aşa-numitele *veruce azbeztozice*, caracterizate printr-o hiperkeratoză şi acantoză considerabilă. În masele cornificate ale verucelor se evidenţiază fibre-cristale de azbest, iar în stratul spinos şi cel bazal celule cu figuri mitotice şi celule gigante polinucleate de corpi străini.

Moartea în azbestoză survine din cauza pneumoniei asociate, insuficienţei cardiopulmonare, ca urmare a emfizemului şi tuberculozei. În caz de combinare a

azbestozei cu tuberculoza survine *azbesto-tuberculoza*. La decedaţii de azbestoză adesea se constată *mezoteliomul* şi *cancerul pulmonar*.

TALCOZA

Talcoza este o pneumoconioză provocată de talc. Evoluţia bolii e cronică.

Talcul este un silicat de magneziu ($3MgO4SiO_2H_2O$), care conţine 29,8–63,5% de bioxid de siliciu; în apă nu se dizolvă. Talcul se aplică în industria cauciucului, ceramicii, hârtiei, textilă, parfumului, lacurilor şi a vopselelor.

Anatomia patologică. La defuncţi se evidenţiază *aderenţe pleurale* difuze. În plămâni se observă un proces sclerotic interstiţial difuz cu îngroşarea septurilor interalveolare, scleroză peribronşică şi perivasculară, depuneri de praf de talc, localizate în coniofagi sau în afara lor. Ţesutul conjunctiv proliferant are aspectul unor traveuri groase, în care abia se văd lumenele alveolelor comprimate. Se întâlnesc focare sclerotice miliare sau de dimensiuni mai mari, care nu se aseamănă cu nodulii silicotici tipici. În ţesutul conjunctiv apar uneori aşa-numiţii *corpusculi talcozici* (fig. 343). Permanent se evidenţiază bronşectazii, emfizemul pulmonar.

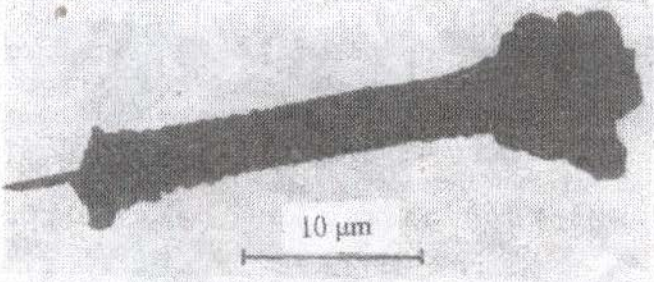


Fig. 343. Corpusculi talcozici. Microfotoelectronogramă.

În ganglionii limfatici de bifurcaţie şi parahilari se constată o cantitate mare de praf talcozic şi scleroză manifestă. Deseori la talcoză se asociază tuberculoza, survenind *talco-tuberculoza*.

Talcul folosit pentru pudrarea mănuşilor chirurgicale de cauciuc în timpul operaţiilor pe cavitatea abdominală poate nimeri pe suprafaţa plăgii, pe peritoneu, provocând un proces inflamator cu formarea ulterioară a aderenţelor şi a nodulilor (granuloamelor) -*talcoza chirurgicală*. Microscopic granuloamele amintesc foliculii tuberculoşi, însă celulele gigante se aseamănă cu celulele corpilor străini. Printre celulele granulomului şi în cele gigante se văd fire de praf de talc sub formă de cristale aciforme şi plăci, care deosebesc aceste granuloame de cele tuberculoase.

Pneumoconioza micaceică

Pneumoconioza micaceică – pneumoconioza prin praf de mică – se întâlneşte rar, are o evoluţie cronică şi relativ benignă.

Mica este un mineral, silicat de aluminiu, care conţine apă. Reprezentanţii ei principali sunt muscovitul, biotitul, flogonitul. Conţinutul de bioxid de siliciu fixat, de aluminiu şi de alţi componenţi este diferit în diverse tipuri de mică.

Anatomia patologică. Se constată de regulă bronşita cataral-descuamativă, modificări bronşectatice slab manifeste, emfizem moderat. În plămîni se evidenţiază o scleroză interstiţială difuză cu dezvoltarea ţesutului conjunctiv în septurile

interalveolare, în jurul bronhiilor şi vaselor, praf micaceic şi "corpusculi micaceici" analogi celor azbeztozici. În ganglionii limfatici se observă depuneri de praf, scleroză.

METALOCONIOZELE

Metaloconioze sunt sideroza, aluminoza, berilioza, titanoza, stanioza etc. Cele mai studiate sunt s i d e r o z a , a l u m i n o z a şi b e r i l i o z a.

Sideroza

Sideroza (pneumoconiosis siderotica) este o pneumoconioză care afectează minerii, ce extrag hematită (minereu de fier de culoare roşie, oxid de fier natural Fe_2O_3),muncitorii turnătoriilor, şlefuitorii obiectelor de metal, lucrătorii de la întreprinderile producătoare de cuie, gravorii, electrosudorii.

Patogenia. Se presupunea că fibroza pulmonară e cauzată nu de praful de fier, ci de impurităţile de bioxid de siliciu, fiind numită respectiv *silico-siderozã.* În prezent inocuitatea prafului ce conţine fier e negată, deoarece el *provoacă fibroza pulmonară,* mai slabă decât cea din silicoză şi silicatoze, ceea ce condiţionează o evoluţie de lungă durată şi benignă a procesului pulmonar. Probabil că evoluţia benignă a

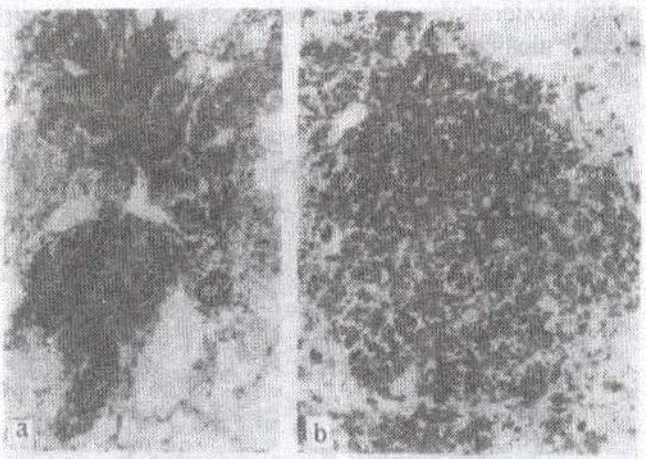


Fig. 344. Sideroză pulmonară.

a – noduli submiliari; b – noduli miliari.

pneumosclerozei în sideroză e condiţionată de faptul că praful de fier nu e toxic şi se elimină uşor de către macrofagi prin arborele bronşic.

Anatomia patologică. Distingem sideroza roşie şi neagră. *Sideroza roşie* e provocată de praful care conţine oxid de fier. *Plămânii* au volum mărit, culoare gălbuie-brună-roşie. *Sideroza neagră* survine la acţiunea prafului ce conţine oxid fieros sau compuşi carbonici şi fosforici ai fierului. P l ă m â n i i devin negri, ca în antracoză.

E x a m e n u l m i c r o s c o p i c pune în evidenţă scleroza interstiţială slabă, *noduli submiliari şi miliari* (fig.344), constituiţi din aglomerări de coniofagi, încărcaţi cu particule de praf de fier (reacţia la fier e pozitivă). Printre coniofagi se evidenţiază fibre de colagen, puţine la număr. În g a n g l i o n i i l i m f a t i c i se constată mult praf şi scleroză difuză manifestă.

Aluminoză

Aluminoza ("plămâni de aluminiu") este o pneumoconioză, ce se dezvoltă în urma inspirației vaporilor și prafului de aluminiu metalic și a compușilor lui.

Aluminiul e folosit la prepararea aliajelor – bronz de aluminiu, alamă, duraluminiu – pentru construcția avioanelor, la fabricarea diferitelor obiecte, veselei, pudrei pirotehnice și a pudrei pentru coloranți. Alaunul de aluminiu se aplică în industria textilă.

Aluminoza gravă afectează muncitorii ocupați cu pulverizarea vopselelor de aluminiu, la obținerea aluminiului din bauxite prin electroliză, producerea abrasivurilor artificiale. La unele persoane afecțiunea evoluează foarte repede și modificările grave în plămâni se dezvoltă peste 1 – 2 ani de lucru la întreprindere.

Anatomia patologică. În plămâni se evidențiază scleroză interstițială difuză cu proliferarea țesutului conjunctiv în septurile interalveolare, în jurul bronhiilor și vaselor cu formarea zonelor de scleroză de mărimi diferite. Țesutul conjunctiv conține puține celule, pe alocuri se văd infiltrate din celule limfoide și plasmatice. Lumenele alveolelor persistente sunt umplute cu coniofagi, care conțin particule de aluminiu. Adesea pot fi întâlnite *modificări bronșectatice*, emfizem de focar, în special în zonele periferice ale plămânilor. Ganglionii limfatici de bifurcație sunt măriți moderat, denși, au culoarea neagră-cenușie, cu traveuri de țesut conjunctiv de culoare albă-cenușie. Cordul e mărit, peretele ventriculului drept e hipertrofiat.

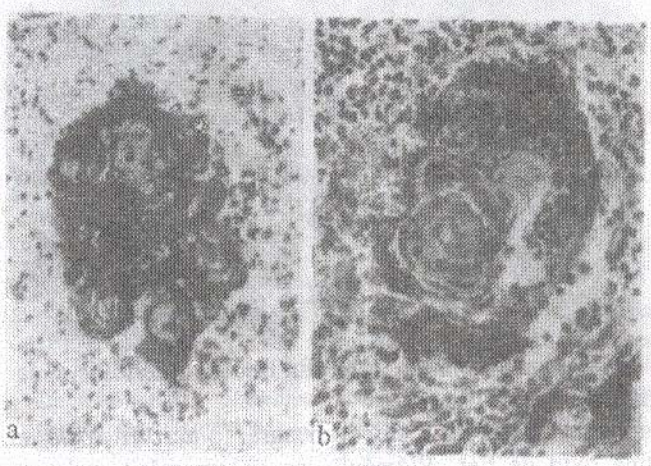


Fig. 345. Berilioză. Granuloame cu corpusculi conhoidali.

a – aglomerări de corpusculi conhoidali; b – corpuscul conhoidal într-o celulă gigantă multinucleată.

Berilioza

Berilioza pulmonară este o pneumoconioză provocată de praful sau vaporii beriliului metalic (Be) și de compușii lui – oxidul (BeO), fluorura de beriliu (BeF_2) etc., care sunt foarte toxici.

Berilioza afectează mai des muncitorii producției de beriliu din minereu sau aliajele lui. Aliajele de beriliu cu magneziu, cupru, aluminiu se folosesc la fabricarea pieselor cu duritate deosebită, ce nu scânteiază la frecare, de aceea beriliul se aplică pe scară largă în construcția de aparataj și instrumente, în tehnica aeronautică. Beriliul

servește ca sursă de neutroni, pe care el îi emană sub influența particulelor α și razelor γ.

Patogenia. La baza acțiunii beriliului asupra organismului stă modificarea metabolismului proteic, care condiționează evoluția procesului autoimun. O importanță esențială în patogenia bolii revine sensibilizării organismului prin compușii beriliului, care au particularități haptenice și duc la instalarea granulomatozei.

Anatomia patologică. Se disting două forme de beriliză – acută și cronică.

În *forma acută* se evidențiază pneumonia cu exsudat, care conține un număr mare de celule ale epiteliului alveolar, celule limfoide și plasmatice, leucocite neutrofile și eritrocite. În fazele tardive în septurile interalveolare și alveole apar noduli miliari – *granuloame de beriliu.* În stadiile precoce granuloamele sunt alcătuite din histiocite, celule epitelioide și o cantitate mică de limfocite, celule plasmatice și gigante de tip Langhans sau celule de corpi străini; în stadiile tardive în granuloame apar fibre argentafine și colagene și nodulul devine sclerotic. În granuloame se întâlnesc structuri, care dau o reacție pozitivă pentru fier – așa-numiții *corpusculi conhoidali* (în formă de scoică) (fig. 345, p.636), cu diametrul până la 100 μm.

În *forma cronică* de beriliză se observă scleroză pulmonară interstițială, dezvoltarea granuloamelor miliare *(beriliză granulomatoasă cronică).* Uneori granuloamele sunt numeroase *(beriliză miliară),* ele confluează, formând noduli de culoare albă-cenușie, cu diametrul de până la 2 mm și mai mare – până la 1,5 cm. Nodulii se localizează în lumenul alveolelor, canalele alveolare, bronhiole și în bronhiile mici, condiționând instalarea bronșiolitei obliterante.

Ganglionii limfatici ai bifurcației traheei și ai hilului pulmonar, cei cervicali sunt de culoare albă-cenușie, gălbuie sau neagră cu granuloame caracteristice, însă fără necroză și depozitări de calciu. Granuloamele se întâlnesc în ficat și splină. În cazul pătrunderii particulelor de beriliu prin pielea lezată ele se depistează mai târziu în țesutul celulo-adipos subcutanat, unde se formează foliculi asemănători cu cei tuberculoși, deoarece în centrul lor se constată necroză.

CARBOCONIOZELE

Cele mai frecvente carboconioze sunt antracoza și grafitoza. Ne vom referi numai la antracoză.

Antracoza

Antracoza este o pneumoconioză, care se dezvoltă la inspirația îndelungată a prafului de cărbune. Pigmentul antracotic provoacă dezvoltarea sclerozei pulmonare, gradul căreia depinde de caracteristicele cărbunelui și de componența rocii, în care acesta este stratificat. De exemplu, inspirația prafului de antracit provoacă o scleroză mai pronunțată a plămânilor, decât cel de cărbuni bituminoși. Praful cărbunelui de lemn aproape că nu provoacă dezvoltarea sclerozei.

După opinia unor cercetători, scleroza pulmonară în antracoză ține de acțiunea dioxidului de siliciu, conținut în diferite cantități în straturile de cărbune, în timp ce praful de cărbune nu are efect sclerogen; praful cărbunelui de pământ provoacă dezvoltarea sclerozei, dar într-o formă mai ușoară decât cea condiționată de praful de cuarț.

Antracoza pură se distinge pintr-o evoluție mai prelungită decât silicoza și în majoritatea cazurilor benignă, deoarece praful de cărbune este ușor scos din organism de către macrofagi prin arborele bronșic și prin drenajele limfatice ale plămânilor. Scleroza poate fi mai pronunțată dacă praful conține impurități considerabile de dioxid de siliciu, în aceste cazuri înregistrându-se o pneumoconioză mixtă – *antracosilicoză* sau *silicoantracoză*.

Anatomia patologică. Scleroza din antracoză se caracterizează prin dezvoltarea țesutului conjunctiv în locurile de depunere a prafului de cărbune – septurile interalveolare, în jurul vaselor și bronhiilor. Praful se concentrează în numeroși coniofagi (fig. 346) și în afara lor. În antracoză porțiunile de țesut conjunctiv neoformat cu coniofagi se numesc *focare antracotice*. La confluența focarelor antracotice mici apar *noduri antracotice* mari.

În *pneumoscleroza antracotică difuză* porțiuni importante ale plămânilor sunt neaerate, dense, negre-cenușii, de culoare neagră-cenușie, grație cărui fapt modificările au fost numite *indurație pulmonară antracotică*.

În antracoză se dezvoltă bronșita cronică și pneumonia recidivantă de focar, e manifest, de regulă, emfizemul. Dereglarea circulației sanguine și acțiunea nemijlocită a unei cantități considerabile de praf de cărbune poate duce la necrotizarea și ramolirea țesutului pulmonar cu apariția unor caverne de formă neregulată sau rotundă, cu pereți negri friabili și cu un conținut negru fărâmicios. Aceste forme de antracoză,

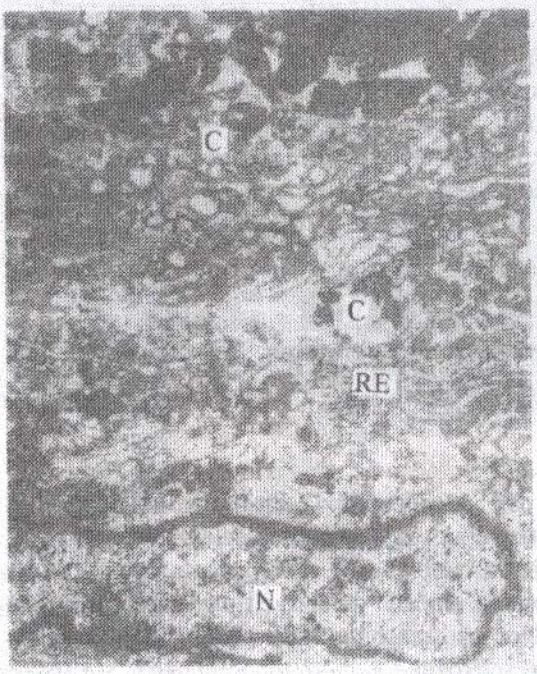


Fig. 346. Antracoză. Macrofag alveolar. Particule de cărbune (C) fagocitate în citoplasmă; dilatarea tubilor reticulului endoplasmatic (RE). N – nucleul macrofagului. X 14000 (după Policar).

însoțite de hemoptizie și care amintesc tuberculoza pulmonară, se numesc *ftizie neagră (phthisis atra)*.

În antracoza acută ganglionii limfatici formează aderențe cu peretele traheei sau al bronhiilor, asigurând astfel trecerea maselor antracotice în lumenul arborelui bronșic cu aspirația lor ulterioară în plămâni și dezvoltarea pneumoniei, abcesului și a gangrenei pulmonare.

În pneumoscleroza manifestă și emfizemul pulmonar se observă *hipertrofia inimii drepte*.

PNEUMOCONIOZELE PROVOCATE DE PRAFUL MIXT

Din acest grup fac parte *antraco-silicoza, sidero-silicoza, sidero-silicatoza, pneumoconioza electrosudorilor* etc. Cea mai mare importanţă o prezintă antracosilicoza sau silicoantracoza (vezi *Antracoza*).

PNEUMOCONIOZELE PROVOCATE DE PRAFUL ORGANIC

Dintre prafurile organice prezintă importanţă deosebită diferite bacterii şi ciuperci (în special sporii actinomicetelor termofile); prafurile care conţin antigeni de provenienţă animală şi vegetală, cele provenite din preparatele medicamentoase. Pneumoconiozele se întâlnesc la persoanele angajate în agricultură ("plămânul fermierului"), avicultură ("plămânul avicultorului"), zootehnie, în industria de prelucrare a bumbacului, textilă ("bisinoză" din grec. *bysson* – in) şi farmaceutică.

Patogenia. Modificările bronşice şi pulmonare în pneumoconiozele provocate de praful organic sunt condiţionate de procesele alergice şi imunopatologice. Acestea sunt nişte reacţii atopice şi de anafilaxie imediată, precum şi reacţii imunocomplexe cu lezarea patului microcirculator al plămânilor şi dezvoltarea pneumonitei.

Anatomia patologică. "Plămânul fermierului", ca şi "plămânul avicultorului", au la baza lor morfologia *alveolitei alergice exogene* (vezi *Afecţiunile interstiţiale ale plămânilor*). Pentru bisinoză sunt caracteristice *bronşita obstructivă cronică şi astmul bronşic* (vezi *Afecţiunile pulmonare cronice nespecifice*).

BOLILE PROFESIONALE PROVOCATE DE ACŢIUNEA FACTORILOR FIZICI

Printre aceste maladii cel mai mare interes îl prezintă: boala chesonierilor (de decompresiune), bolile condiţionate de acţiunea zgomotului de producţie (boala de zgomot), vibraţiilor (boala de vibraţii), undelor electromagnetice de radiofrecvenţe, precum şi a radiaţiilor ionizante (boala actinică).

BOALA CHESONIERILOR (DE DECOMPRESIUNE)

Boala chesonierilor survine la trecerea rapidă de la presiunea înaltă la cea normală. Se întâlneşte la muncitorii ce lucrează în chesoane la construcţia podurilor, digurilor, docurilor, tunelelor etc. Sub influenţa presiunii înalte din chesoane azotul din aerul inspirat este absorbit în exces de ţesuturi şi de sânge. La trecerea rapidă la o atmosferă cu presiune normală (decompresiune) azotul din ţesuturi nu reuşeşte să se elimine prin plămâni şi se acumulează în ţesuturi, vasele sanguine şi limfatice sub formă de vezicule, care obturează lumenul vaselor *(boala de decompresiune).* Ca rezultat se dereglează circulaţia sanguină şi nutriţia ţesuturilor. Moartea poate surveni imediat, la câteva ore după ieşirea din camera de cheson sau peste 1 – 20 zile.

Anatomia patologică. Când moartea s u r v i n e i m e d i a t se observă adesea o rigiditate cadaverică pronunţată. La apăsare pe piele se constată crepitaţie condiţionată de acumularea gazului în ţesutul celulo-adipos subcutanat şi dezvoltarea emfizemului, care uneori se răspândeşte pe faţă. Pielea pe alocuri are aspect de marmură, din cauza repartizării neuniforme a sângelui în vase. Din cauza asfixiei sângele la majoritatea

defuncților rămâne lichid. În multe organe se constată crepitație. E x a m e n u l m i c r o s c o p i c denotă prezența veziculelor de gaz în cavitățile dilatate ale cordului și în vasele coronare, în vena cavă inferioară, vasele plămânilor, encefalului și măduvei spinării, în meninge, vasele ficatului, splinei, intestinului subțire. Ele se văd bine în vasele sanguine de calibru mare, în special în vene unde sângele devine spumos. Se observă o anemie pronunțată a țesuturilor și organelor. Cavitățile cordului sunt puțin lărgite, în p l ă m â n i se constată edem, hemoragii, emfizem interstițial, în f i c a t fenomene de distrofie grasă, în e n c e f a l și m ă d u v a s p i n ă r i i dereglările circulației sanguine și limfatice provoacă modificări distrofice în celulele nervoase și induce focare de ramolisment ischemic cu dezvoltarea ulterioară a chisturilor în aceste sectoare. Modificările din măduva spinării, pareza organelor micului bazin pot induce cistita purulentă și pielonefrită purulentă ascendentă.

La a c ț i u n e a î n d e l u n g a t ă a presiunii atmosferice înalte, în legătură cu instalarea dereglărilor circulației sanguine în oasele tubulare, mai ales ale extremităților inferioare, se dezvoltă focare de rarefiere circumscrise de o zonă de scleroză, focare de necroză aseptică a țesutului osos, uneori cu osteomielită secundară. În articulații are loc atrofia cartilajului cu dezvoltarea osteoartrozei deformante, artritei.

BOLILE PROVOCATE DE ACȚIUNEA ZGOMOTULUI DE PRODUCȚIE (BOALA DE ZGOMOT)

Sub influența zgomotului de producție la cazangii, nituitori etc. apar modificări morfologice stabile în organul auzului, care condiționează maladia numită *boala de zgomot.*

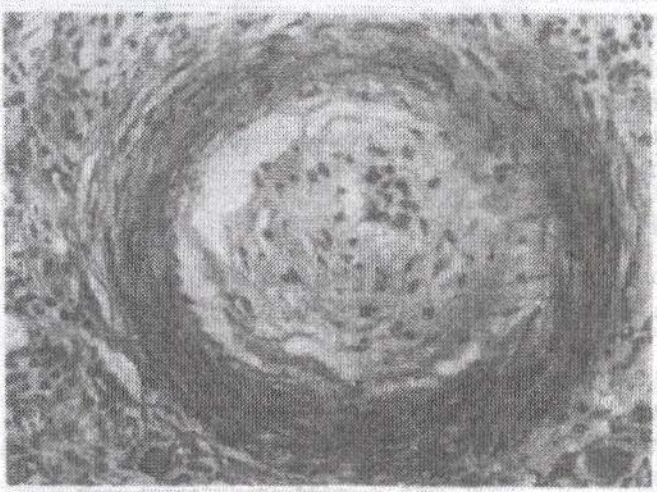


Fig. 347. Boala de vibrații. Modificările vaselor de tipul endarteritei obliterante.

Anatomia patologică. În sectoarele periferice ale nervului cohlear *(n. cochlearis)* se observă modificări distrofice, analoage celor induse de acțiunea substanțelor toxice. Modificările se localizează în celulele nervoase ale ganglionului spiral și în fibrele nervoase mielinice, care reprezintă apofizele periferice ale celulelor bipolare din ganglionul spiral, orientate spre organul Corti.

În surditatea de grad înalt se atrofiază *organul Corti* în toate helixele melcului; pe locul lui apare un cordon plat din celule de formă cubică, cu care se contopeşte membrana vestibulară. Fibrele nervoase persistă în helixele superioare ale melcului şi se atrofiază parţial sau total în helixele mediu şi principal. În legătură cu aceasta apar modificări atrofice în ganglionul spiral, unde persistă numai celulele nervoase solitare. Totodată, pot lipsi modificări în nervul cohlear şi în aparatul terminal al nervului vestibular. Articulaţiile oscioarelor urechii medii devin rigide. La acţiunea zgomotelor şi sunetelor ultraputernice se produce lezarea şi necrozarea organului Corti, ruptura membranelor timpatice, însoţită de hemoragie din urechi.

BOLILE PROVOCATE DE ACŢIUNEA VIBRAŢIILOR (BOALA DE VIBRAŢII)

Boala de vibraţii afectează muncitorii care deservesc tehnica vibrantă – ciocanele pneumatice pentru foraj şi abatajul minereului şi cărbunelui, dispozitivele pentru ştemuirea şi tăierea pieselor din metale, instalaţiile pentru şlefuirea şi polizarea pieselor din metal şi lemn, instalaţiile pentru compactarea betonului, pavajului de asfalt al drumurilor, pentru baterea piloţilor etc. La baza bolii de vibraţii se află o angiotrofonevroză de vibraţii specifică, unul din simptomele principale ale căreia este spasmul atât al vaselor sanguine mici, cât şi a celor de calibru mai mare. În afară de spasmul vaselor uneori se observă atonia lor.

Anatomia patologică. Studierea bioptatelor, recoltate de la persoanele, care lucrează cu ciocanele de nituit, a arătat că din cauza spasmului în vase apar modificări de tipul *endarteritei obliterante* (fig. 347). Modificările vasculare induc dereglări trofice în piele şi unghii, condiţionează dezvoltarea gangrenei degetelor, tălpilor. Presiunea îndelungată a instrumentelor asupra muşchilor, modificările din măduva spinării şi din nervii periferici respectivi provoacă atrofia muşchilor antebraţului, regiunii suprascapulare, muşchilor deltoid şi romboid. În aparatul osteo-articular – articulaţiile cotului şi umărului, oasele mâinilor – se constată leziunea tendoanelor, muşchilor, capsulelor articulare, cartilajelor, extremităţilor articulare şi porţiunilor adiacente ale oaselor, cu depunerea sărurilor de calciu în tendoane şi formarea ţesutului osos. În oase se depistează focare de rarefiere chistică, focare de scleroză, cu depunerea sărurilor de calciu în ele. Modificările menţionate se localizează mai ales în capetele oaselor carpiene şi epifizele distale ale radiusului şi cubitusului. În oasele carpiene focarele de scleroză şi chisturile se localizează mai frecvent în osul semilunar, osul mare şi osul scafoid. În prezenţa chisturilor se poate produce o fractură patologică a osului. E posibilă dezvoltarea artrozei deformante.

Modificările osteoarticulare sunt condiţionate de dereglarea stării dispersare a coloizilor tisulari, adică de modificarea proprietăţilor fizico-chimice ale ţesuturilor, ceea ce face ţesutul osos să-şi piardă capacitatea de a fixa sărurile de calciu.

BOLILE PROVOCATE DE ACŢIUNEA UNDELOR ELECTROMAGNETICE DE RADIOFRECVENŢE

În ultimele decenii în multe ramuri ale industriei se folosesc pe scară largă diferite diapazoane de unde electromagnetice de radiofrecvenţe (UEM) ale spectrului electromagnetic cu lungimea de undă de la câţiva milimetri până la zeci de mii de metri. Cu cât e mai mare frecvenţa oscilaţiilor, cu atât e mai mică lungimea de undă. Prin urmare, termenii "unde ultrascurte" (UUS) şi "unde de frecvenţă foarte înaltă" (FFÎ) sunt identici. Partea spectrului electromagnetic cu cele mai scurte unde o constituie undele de frecvenţă supraînaltă (FSÎ), care se mai numesc microunde (MCU) şi cuprind diapazonul de la 1 mm până la 1 m, urmată nemijlocit de UUS – FFÎ (1 – 10 m), apoi urmează US – FÎ (10 – 1000 m şi mai mult).

MCU, UUS şi US şi-au găsit aplicare largă în radiolocaţie, radionavigaţie, radioastronomie, radiometeorologie, în legătura radioliniară a radiodifuziunii, în televiziune şi fizioterapie. Aplicarea pe scară largă în multe ramuri ale industriei a diverselor diapazoane de unde de radiofrecvenţe necesită studierea acţiunii lor biologice asupra organismului. Printre persoanele expuse acţiunii undelor electromagnetice de radiofrecvenţe cazuri letale nu se întâlnesc, de aceea sunt descrise doar modificările din organele animalelor la acţiunea UEM de mare intensitate.

Anatomia patologică. În caz de s f â r ş i t l e t a l ca rezultat al acţiunii UEM sunt caracteristice fenomene de supraîncălzire. La necropsie se constată o rigiditate cadaverică pronunţată, hiperemia encefalului şi a tuturor organelor interne, hemoragii multiple în encefal, membranele seroase şi organele interne. Miocardul are aspect de carne fiartă. La examen microscopic în miocard se depistează necroza de coagulare a fibrelor musculare; în ficat – distrofia grasă în picături a hepatocitelor; în rinichi – distrofia proteică a epiteliului tubilor contorţi. Uneori focare de necroză se depistează în ficat şi rinichi. În testicule se observă necroza epiteliului germinativ, în ovare – necroza foliculilor primordiali; în sistemul nervos – vacuolizarea considerabilă a citoplasmei şi liza neuronilor, preponderent în sectoarele vegetative (regiunea talamo-hipotalamică şi centrele vegetative ale bulbului rahidian).

A c ţ i u n e a c r o n i c ă a UEM d e r a d i o f r e c v e n ţ e de diapazoane diverse cu intensitate mică, întâlnite în industrie, provoacă dereglări funcţionale ale sistemului nervos, cardiovascular şi glandelor sexuale. Cele mai pronunţate modificări se dezvoltă în sistemul nervos, în special în formaţiunile lui fine – sinapse şi fibrilele nervoase senzitive ale zonelor receptoare din piele şi organele interne. Modificări considerabile se constată în regiunea hipotalamică, unde se dereglează funcţia neurosecrectoare a neuronilor, însoţită de scăderea rebelă a tensiunii arteriale. În miocard se constată distrofia grasă a fibrelor musculare. În testicule apare distrofia şi necroza epiteliului germinativ. Modificările din alte organe interne sunt minime. Pentru tot diapazonul de radiounde se păstrează aceiaşi orientare a principalelor modificări morfologice. Însă gradul de manifestare a procesului patologic slăbeşte pe măsură ce creşte lungimea UEM de radiofrecvenţe.

BOLILE PROVOCATE DE ACŢIUNEA RADIAŢIILOR IONIZANTE (BOALA ACTINICĂ)

Actualmente radiaţiile ionizante sunt utilizate pe larg, ca rezultat s-a lărgit considerabil contingentul persoanelor, care contactează cu diverse surse de radiaţie.

Sursă de radiaţie ionizantă pot fi staţiile electrice şi reactoarele atomice, motoarele atomice de pe navele maritime şi submarine, instalaţiile Röentgen şi γ din instituţiile medicale, izotopii radioactivi, folosiţi în lucrările de cercetări ştiinţifice, în industrie, agricultură şi medicină. Omul se poate expune radiaţiei şi în cosmos. Acţiunea radiaţiilor ionizante asupra organismului poate condiţiona dezvoltarea unui sindrom clinic, numit *boala actinică.*

Gradul de manifestare a acţiunii biologice a radiaţiilor ionizante depinde în mare măsură de: a) profunzimea penetraţiei radiaţiei; b) densitatea de ionizare – numărul de ioni formaţi într-o unitate de parcurs a particulelor. Profunzimea penetraţiei şi densitatea de ionizare e diversă la diferite tipuri de radiaţie. Razele γ, razele Röentgen şi neutronii au cea mai mare capacitate de penetraţie. Razele α şi β, cu o densitate mai mare, au o capacitate de penetraţie mai mică. O capacitate foarte mare de penetraţie au razele cosmice (particulele grele). Acţiunea biologică a radiaţiei ionizante poate fi condiţionată de sursele exterioare de radiaţie (razele γ , razele Röentgen, neutronii, razele cosmice), precum şi de iradierea internă la pătrunderea substanţelor radioactive în organism. Gradul de manifestare a acţiunii biologice a radiaţiilor ionizante la iradierea internă depinde de: 1) caracterul repartizării substanţei radioactive în organism; 2) căile şi viteza cu care aceasta se elimină; 3) termenul de dezintegrare radioactivă.

A c ţ i u n e a b i o l o g i c ă a radiaţiilor ionizante e determinată de unele particularităţi ale interrelaţiei primare dintre energia radiaţiei şi reacţia ţesuturilor organismului. Drept moment iniţial serveşte efectul ionizării şi al excitării atomilor în structurile organelor şi ţesuturilor organismului. După acţiunea fizică primară a iradierii în mediu au loc transformări radiochimice intensive, care caracterizează a doua fază a proceselor, ce se dezvoltă la iradiere; aceste fenomene reprezintă o formă general-biologică de reacţii, proprii diferitelor organe şi sisteme. În cadrul iradierii o mare importanţă are ionizarea apei, conţinute în toate ţesuturile vii, ceea ce cauzează formarea în ţesuturile organismului a unor produse neobişnuite pentru ele: radicali activi şi oxidanţi foarte puternici. Durata menţinerii radicalilor liberi în ţesuturi e foarte mică (miimi de secundă), însă suficientă pentru declanşarea reacţiei în lanţ. S-a constatat, că iradierea dereglează procesele biochimice elementare. Se modifică gradul de dispersie şi viscozitatea soluţiilor coloidale (sistemul hialuronidaza – acidul hialuronic). La acţiunea dozelor mai mari se dezvoltă denaturarea proteinelor, în timp ce dozele mai mici provoacă doar modificări într-o serie de sisteme fermentative. Se dereglează activitatea fermenţilor, care reglează metabolismul acizilor nucleici, proteinelor şi a glucidelor, sinteza acizilor graşi saturaţi şi nesaturaţi în măduva oaselor. Conform unor date produsele de radioliză ale apei transformă grupele sulfhidrile active ale fermenţilor în grupe disulfide inactive. Se constată modificări şi în alte sisteme fermentative ale celulelor, care joacă un rol important în activitatea lor vitală. Inactivarea sistemelor fermentative stopează şi diviziunea mitotică a celulelor, deci se dereglează procesele de regenerare.

Inhibarea activității mitotice poate fi considerată ca una din manifestările specifice ale acțiunii biologice a radiațiilor ionizante, de aceea mai vulnerabile sunt organele, în care renovarea structurilor în condiții de regenerare fiziologică și reparativă decurge pe contul regenerării celulare. Astfel de organe sunt cele hematopoietice, glandele sexuale, pielea și epiteliul tubului digestiv. Gradul de manifestare a acțiunii biologice a radiațiilor ionizante depinde de doza lor. *Formele ușoare* de boală actinică se observă în iradierea cu raze Röentgen în doză de $258 \cdot 10^{-4}$ C/kg[1] (100 – 200 R), *semigrave* în doză de $516 \cdot 10^{-4}$ – $774\ 10^{-4}$ C/kg (200 – 300R), grave – în doză de $774 \cdot 10^{-4}$ – $1290 \cdot 10^{-4}$ C/kg (300 – 500 R), *letale* – în doză de $1290 \cdot 10^{-4}$ C/kg (500 R) și mai mare.

Clasificarea. Boala actinică poate fi acută și cronică. În evoluția acută se înregistrează manifestările cele mai caracteristice ale bolii actinice. Formele cronice decurg extrem de variat.

Boala actinică acută. În literatura de specialitate sunt descrise cazuri de boală actinică acută la iradierea totală masivă cu raze Röentgen în scop curativ. Cazuri de îmbolnăvire în masă de boală actinică s-au înregistrat în timpul exploziilor atomice de la Hirosima și Nagasaki în 1945.

Anatomia patologică. În boala actinică acută modificările principale se observă în sistemul hematopoietic. În măduva oaselor se constată o iepuizare progresivă și în punctul culminant al manifestărilor clinice ale afecțiunii țesutul hematopoietic normal lipsește completamente *(panmieloftizie)*. Persistă doar un număr nu prea mare de celule reticulare, care au rezistență mai mare. Apare anemia, leucopenia, trombocitopenia. În ganglionii limfatici, splină și aparatul limfoid al tractului gastrointestinal se constată dezintegrarea limfocitelor și inhibiția neoformării lor. În caz de predominare a tulburărilor hematopoiezei avem *forma osteomedulară* a bolii actinice acute.

Pentru boala actinică acută, de rând cu modificările sistemului hematopoietic, sunt caracteristice *dereglările circulației sanguine și sindromul hemoragic*. Apariția hemoragiilor e legată de modificările structurale profunde ale pereților vaselor sistemului microcirculator, sporirea considerabilă a permeabilității lor, trombocitopenie. Dereglări ale circulației sanguine, hemoragii, edem pot avea loc în diferite organe și țesuturi. Ele pot predomina în encefal, ceea ce este caracteristic pentru *forma nervoasă* (cerebrală) a bolii actinice. Hemoragiile pot fi foarte manifeste în tractul gastrointestinal, în care apar necroze și exulcerații pe mucoasă. Procesele ulceronecrotice din tubul digestiv, în special din intestinul subțire, sunt determinate și de mortificarea epiteliului de înveliș al mucoasei, care, după cum s-a menționat deja, este foarte sensibilă la acțiunea radiațiilor ionizante. Când aceste modificări predomină avem de-a face cu *forma intestinală* a bolii actinice acute.

Din cauza hemoragiilor multiple, dar mai ales a scăderii imunității naturale față de flora microbiană din cavitatea bucală și intestin, survin procesele de autoinfecție: stomatite, glosite, angine și enterocolite putride sau gangrenoase. Adesea se dezvoltă toxemia, care stă la baza *formei toxemice (toxice)* de boală actinică acută.

---

1 După sistemul SI drept unitate a dozei expoziționale de radiație (cu raze Röentgen și γ) în loc de roentgen este culonul la kilogram (C/kg) 1 R = $2{,}58 \cdot 10^{-4}$ C/kg.

Procesul inflamator în boala actinică acută are unele particularităţi. În pofida prezenţei necrozei cu numeroase colonii de microbi, în ţesuturile subiacente vii absentează reacţia leucocitară şi nu se formează ţesutul de granulaţie.

P e p i e l e a iradiată se constată eriteme şi vezicule, care se transformă în ulceraţii atone, de asemenea fără participarea neutrofilelor. E foarte caracteristică căderea părului (epilaţia), chiar până la alopeţia completă. La iradierea de la distanţă mare pe piele poate apărea hiperpigmentarea, iar de la distanţă mică – depigmentarea. Î n p l ă m â n i se depistează hemoragii, procese necrotice şi de autoinfecţie. Apare aşa-numita *pneumonie aleucocitară.* În alveolele pulmonare se constată exsudat serofibrino-hemoragic, se dezvoltă necroze masive şi microbism manifest, reacţia leucocitară fiind absentă. Dintre glandele endocrine deosebit de grav sunt afectate c e l e s e x u a l e ş i h i p o f i z a. În testicule este lezat epiteliul germinativ, în ovare – ovulele. La bărbaţi se inhibă spermatogeneza, pe fondul căreia în testicule apar celule gigante, ca manifestare a dereglării proceselor regenerative. Se instalează sterilitatea care se menţine mulţi ani. În hipofiza anterioară apar aşa-numitele celule ale castraţilor, care reprezintă celule bazofile vacuolizate, provenite probabil din celulele gonadotrope ale hipofiziei. Apariţia acestora ar putea fi condiţionată de lezarea glandelor sexuale în boala actinică.

Cauzele morţii bolnavilor în boala actinică acută sunt: şocul (în doze mari), anemia (la inhibarea hematopoiezei), hemoragiile în organele de importanţă vitală, hemoragiile interne, complicaţiile infecţioase.

Boala actinică cronică se poate dezvolta un caz de leziuni acute, însoţite de modificări stabile în organism, care exclud posibilitatea regenerării normale a organelor hematopoietice, sau la acţiunea repetată a radiaţiei în doze mici.

În dependenţă de profunzimea leziunilor sistemului hematopoietic se disting diverse grade de boală actinică cronică.

A n a t o m i a p a t o l o g i c ă. Manifestările bolii actinice cronice sunt diverse. În unele cazuri se observă *anemie aplastică* şi *leucopenie,* condiţionate de inhibarea proceselor de regenerare în măduva oaselor cu slăbirea imunităţii, asocierea complicaţiilor infecţioase şi a hemoragiilor. În alte cazuri se dezvoltă *leucoze.* Apariţia lor se explică prin denaturarea proceselor de regenerare a ţesutului hematopoietic. În aceste condiţii se observă proliferarea celulelor nediferenţiate ale ţesutului hematopoietic în lipsa diferenţierii şi maturizării lor. Boala actinică cronică poate duce la dezvoltarea tumorilor.

Astfel, după iradierea de lungă durată cu raze Röentgen adesea se constată cancer cutanat. Pe cale experimentală s-a demonstrat, că izotopul radioactiv al stronţiului, care se depune selectiv în oase şi se menţine în ele timp îndelungat, poate condiţiona dezvoltarea *osteosarcoamelor.* Iradierea de o singură dată a animalelor cu raze γ peste 10 – 12 luni poate duce la formarea tumorilor în diferite organe.

BOLILE PROFESIONALE PROVOCATE DE SUPRAÎNCORDARE

Bolile prin supraîncordare afectează persoanele care practică cele mai diverse profesiuni. Condiţional ele pot fi divizate în 4 grupe: 1) afecţiunile nervilor periferici şi ale muşchilor; 2) afecţiunile aparatului locomotor; 3) afecţiunile venelor extremităţilor inferioare; 4) afecţiunile aparatului vocal.

Din primul grup fac parte nevritele, plexitele cervicobrahiale, radiculitele toraco-cervicale şi lombo-sacrale, miozitele, miofasciitele şi nevromiofasciitele mâinilor. Al doilea grup include tendo-sinovitele cronice, stiloiditele, "sindromul canalului carpian" şi "sindromul degetului de resort", artritele şi artrozele cronice, osteo-condroza diferitelor compartimente ale coloanei vertebrale etc. Al treilea grup îl alcătuiesc varicele şi tromboflebita extremităţilor inferioare. Al patrulea grup – laringitele cronice, nodulii coardelor vocale ("nodulii cântăreţilor"), ulceraţiile de contact ale acestora.

BOLILE PROFESIONALE PROVOCATE DE FACTORI BIOLOGICI

Acest grup de maladii îl constituie afecţiunile infecţioase şi parazitare, apariţia cărora e legată de o anumită profesiune. E vorba de tuberculoză, bruceloză, tularemie, morvă, antrax, encefalită acariană, ornitoză, toxoplasmoză, micoze etc. (vezi *Bolile infecţioase*).

AFECŢIUNILE SISTEMULUI MAXILO-DENTAR ŞI ALE ORGANELOR CAVITĂŢII BUCALE

Afecţiunile sistemului maxilo-dentar şi ale organelor cavităţii bucale sunt numeroase şi diverse. Ele pot fi ereditare şi congenitale, mai frecvent dobândite.

Clasificarea. Se disting afecţiunile: 1) ţesuturilor dure ale dintelui; 2) pulpei şi ţesuturilor periapicale; 3) gingiilor şi ale parodonţiului; 4) maxilarelor; 5) glandelor salivare; 6) buzelor, ţesuturilor moi ale cavităţii bucale şi limbii. În acest capitol sunt expuse afecţiunile cele mai frecvente.

AFECŢIUNILE ŢESUTURILOR DURE ALE DINTELUI

Printre afecţiunile ţesuturilor dure ale dintelui cea mai mare importanţă o au caria şi unele leziuni necariate ale dinţilor.

CARIA

Caria dentară este un proces patologic, care se manifestă prin demineralizarea şi distrucţia progresivă a ţesuturilor dure ale dintelui cu formarea unui defect de formă cavitară. Este una din cele mai răspândite forme de afecţiuni dentare, de care, conform datelor OMS, suferă aproape 90% din populaţia globului pământesc. Se observă la orice vârstă, de preferinţă la copii şi adolescenţi, cu aceeaşi frecvenţă la persoanele de ambele sexe. Dinţii maxilarului superior sunt afectaţi de carie mai frecvent, decât ai celui inferior, probabil pentru că pe maxilarul inferior ei se află în condiţii de irigare

sanguină mai bună, se curăță mai ușor de resturile alimentare, împiedicându-se astfel dezvoltarea condițiilor pentru apariția cariei. Caria afectează mai frecvent primii molari (din lat. *molares* – pietre de moară), deoarece ei sunt mai solicitați la masticație. Pe locul doi se află molarii secunzi, pe locul trei – premolarii și incisivii superiori, pe al patrulea – caninii. Dinții frontali ai maxilarului inferior se afectează rar. Pe molari și premolari caria începe, de regulă, pe suprafețele masticatoare, pe plicele de smalț dentar – fisuri și fosete oarbe unde stratul de smalț e mai subțire, mineralizarea smaltului mai slabă *(carie fisulară)*, sau pe suprafețele ce contactează. Mai rar se afectează suprafața vestibulară și foarte rar cea lingvală. Relativ rar se întâlnește *caria coletului și caria cimentului.*

Etiologia și patogenia. Cauzele cariei încă nu sunt elucidate complet. Un timp îndelungat dominau și nu și-au pierdut importanța nici astăzi teoriile localistice chimică și microbiană de apariție și dezvoltare a cariei. Conform acestora, acizii organici formați în cavitatea bucală în urma fermentației bacteriene a glucidelor, inclusiv acidul lactic, dizolvă smaltul și deschid bacteriilor calea spre canaliculele dentinale. Bacteriile, care pătrund în dentină, extrag din ea calciu, provoacă ramolirea ei, ceea ce duce la distrugerea țesuturilor dure ale dintelui.

Microorganismele cavității bucale în cantități mai mari sau mai mici se depistează în *depozitul dentar*, care se formează în fisuri, fosetele de pe suprafețele de contact ale dinților, în jurul coletului sub gingie. În formarea depozitului se constată o anumită succesiune: de la fixarea bacteriilor pe peliculă (derivatul salivei conține aminoacizi, glucide etc.) și formarea matricei până la înmulțirea bacteriilor și acumularea produselor activității lor vitale. În prezent depozitului dentar cu formarea "*plăcii dentare*" i se atribuie rolul principal ca factor local în apariția manifestărilor inițiale ale cariei.

Depozitul dentar stă și la baza formării *tartrului dentar* gingival și subgingival *(vezi Afecțiunile gingiilor și ale parodonțiului).*

S-a dovedit, că asociațiile microbiene (streptococii, stafilococii, lactobacteriile etc.) posedă o activitate înaltă a hialuronidazei. S-a constatat existența unei legături directe dintre activitatea acestui ferment, pH-ul salivei și gradul de dezvoltare a cariei.

S-a demonstrat, că hiposecreția salivei și insuficiența parotinei (hormonul glandelor salivare) accelerează dezvoltarea cariei, iar surplusul parotinei exercită o acțiune anticariană și favorizează normalizarea metabolismului proteic și mineral în dinți.

La dezvoltarea cariei contribuie nu numai factorii locali chimici și microbieni, dar și starea generală a organismului, predispoziția ereditară, vârsta – perioadele de erupție și de schimb a dentiției temporare, perioada pubertății. Anume în aceste perioade se observă cea mai mare morbiditate de carie. O mare importanță au și dereglările metabolismului mineral, proteic și glucidic, raportul anormal al conținutului de săruri de calciu și de fosfor din dinți, insuficiența de vitamine, microelemente, în special a fluorului, hormonilor. În legătură cu deficitul acestor substanțe se dereglează probabil, activitatea odontoblaștilor din pulpă și a aparatului ei neuro-vascular, care au rolul de centre trofice intradentare față de țesuturile dure ale dintelui – smalț, dentină și ciment. La studierea genezei cariei se vor lua în considerație factorii geografici, condițiile de trai, alimentație și alți factori ai mediului extern ce exercită acțiune asupra organismului.

Anatomia patologică. După caracterul manifestărilor c l i n i c o - m o r f o l o g i c e se disting patru stadii de dezvoltare a cariei: stadiul de pată, de carie superficială,

medie şi profundă. După caracterul e v o l u ţ i e i deosebim carie cu evoluţie lentă şi galopantă.

Stadiul de pată este o perioadă precoce a cariei. Debutul se manifestă prin apariţia pe fondul strălucitor al smalţului a unei pete albe netransparente, care după culoare aminteşte creta (pată de cretă). Rezultatele cercetărilor morfologice şi microroentghenografice ale secţiunilor dinţilor denotă, că procesul patologic începe cu dis- şi demineralizarea în partea subiacentă *zonei superficiale a smalţului.* Se constată reducerea cantităţii de calciu, fosfor, fluor şi a altor substanţe minerale. La început sărurile de calciu dispar din substanţa interprismatică, ulterior şi din prisme. Spaţiile interprismatice se lărgesc, contururile prismelor se erodează, devin microgranulare şi se transformă într-o masă amorfă. Ca rezultat smalţul îşi pierde omogenitatea şi transparenţa, iar ulterior se ramoleşte. Permeabilitatea smalţului în acest stadiu sporeşte.

Pata de cretă poate deveni pigmentată (de la gălbuie până la brună-întunecată), fapt care nu şi-a găsit explicaţia cuvenită. Se consideră, că pigmentarea poate fi legată atât cu pătrunderea substanţelor organice şi descompunerea lor, cât şi cu acumularea în pată a tirozinei şi transformarea ei în melanină.

Straturile smalţului şi joncţiunea dentino-smalţială în acest stadiu nu sunt lezate. Caria se poate atenua, fiind însoţită de remineralizare, pata întunecată de smalţ în acest caz capătă contururi clare. La progresarea cariei în stadiul de pată pigmentată demineralizarea smalţului se amplifică.

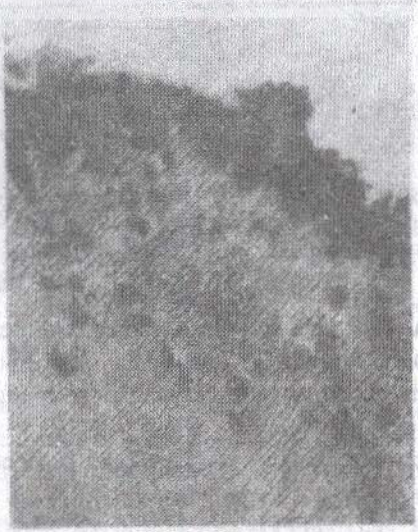
Caria superficială este procesul de continuare a demineralizării şi distrugerii smalţului în limita joncţiunii dentino-smalţiale. Din prismele smalţului dispar sărurile de calciu, se scindează substanţa interprismatică, prismele devin mai reliefate, în ele se evidenţiază clar striaţia transversală, cauzată de dizolvarea neuniformă a sărurilor de calciu. Prismele sunt amplasate haotic şi treptat se distrug complet. În zonele defectate ale smalţului se acumulează microbi, care încep să se răspândească prin substanţa interprismatică laxă, prin fisurile formate printre prismele persistente. În caz de evoluţie galopantă a cariei procesul se propagă pe dentină, în evoluţia lentă a ei zona ramolită a smalţului din nou se calcifică (remineralizarea) şi se solidifică.

Caria medie este un stadiu de progresare a cariei, în cadrul căreia are loc distrugerea joncţiunii dentino-smalţiale şi trecerea procesului pe dentină. Canaliculele dentinale se lărgesc, se umplu cu mase de microbi, apofizele odontoblaştilor suportă modificări distrofice şi necrotice cu dezintegrarea lor în fragmente izolate. Se distruge şi membrana, care tapetează suprafaţa internă a canaliculelor, ceea ce facilitează pătrunderea produselor activităţii vitale a microbilor în lumenul canaliculelor dentinale profunde şi accelerează demineralizarea şi ramolirea dentinei (fig.348, p.649).

Se formează *cavitatea cariei (scorbură).* Focarul cariat are formă de con, orientat cu apexul în adâncul dintelui, iar cu baza spre suprafaţa lui. În regiunea fundului cavităţii cariei se pot distinge trei zone. *Prima este zona de dentină ramolită.* În ea se observă lipsa completă a structurii dentinei, ea este moale, absolut lipsită de săruri de calciu, conţine mulţi microbi diferiţi. *A doua – zona de dentină transparentă,* în care dentina este calcificată, canaliculele înguste, iar ţesutul capătă un caracter omogen, din care cauză devine mai transparent în comparaţie cu dentina înconjurătoare intactă. *A treia este zona de dentină de substituţie (ireglatoare, secundară),* formată de odontoblaştii, în care lipsesc canaliculele localizate ordonat. Formarea dentinei de

substituţie trebuie considerată ca o reacţie de compensare (regenerare reparatoare), care contribuie la stabilizarea procesului (A.I.Abrikosov, 1914).

Caria profundă reprezintă progresarea de mai departe a procesului cu formarea cavernei în dentina ramolită (fig. 349). Între cavitatea cariei şi pulpă persistă un strat



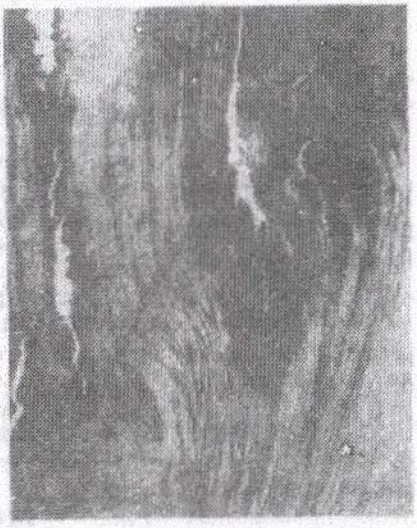


Fig. 348. Carie medie. Distrugerea smalţului şi a bandeletelor de dentină, pătrunderea microbilor în canaliculele dentinare.

Fig.349. Carie profundă. Ramolirea dentinei, formarea cavernei.

subţire – fundul cavităţii cariei. În caz de distrugere (penetraţie) a acestui strat cavitatea cariei ajunge la pulpă.

Datele microröentghenografiei dinţilor afectaţi de carie denotă, că în toate stadiile ei de dezvoltare se poate observa alternarea zonelor de demineralizare, remineralizare a smalţului şi dentinei. Procesele de mineralizare a smalţului se produc în special pe contul depunerii sărurilor minerale din salivă. Mineralizarea sporeşte pe măsura apropierii de ţesuturile intacte. În caria profundă cele mai caracteristice sunt formarea zonei de mineralizare excesivă la limita dentinei cu cavitatea dintelui şi desenul frust în partea restantă a dentinei pe contul demineralizării. Pe parcursul dezvoltării cariei se observă diminuarea conţinutului de săruri de calciu în ţesuturile dure persistente ale dintelui, scăderea rezistenţei smalţului şi a dentinei, reducerea activităţii fosfatazei în dinţi. Ca rezultat se atenuează mecanismele de sedimentare a fosfaţilor de calciu sub influenţa fosfatazei, ceea ce contribuie la progresarea cariei.

În paralel cu tabloul morfologic tipic al cariei descris mai sus există unele variante de dezvoltare şi evoluţie a ei în special la copii, care se referă la dentiţia temporară sau la dinţii anormal formaţi în dereglarea metabolismului. Din ele fac parte: 1) *caria circulară* care începe în regiunea coletului dintelui şi îl cuprinde sub formă de inel; procesul are o evoluţie galopantă, fără formarea zonei de dentină transparentă limitrofă, fiind însoţit de scindarea considerabilă a ţesuturilor dintelui; 2) *caria precoce sau subsmalţială*, care se dezvoltă nemijlocit sub stratul de smalţ; 3) *caria laterală*, instalată pe părţile laterale ale dintelui, amintind după localizarea leziunii caria circulară, dar care se deosebeşte de aceasta printr-o evoluţie mai lentă; 4) *caria staţionară*, care constă numai în dizolvarea smalţului; se întâlneşte în exclusivitate pe primii molari; 5) *caria retrogradă* se dezvoltă din partea pulpei, lezează dentina şi numai

după aceasta iese la suprafaţa dintelui, distrugând smaltul. Tabloul microscopic se aseamănă cu cel al cariei obişnuite, numai că inversat (A.I.Abrikosov, 1914). Se întâlneşte în pulpitele purulente de geneză hematogenă, traumatismul dinţilor, anomaliile dinţilor atât la copii, cât şi la adulţi.

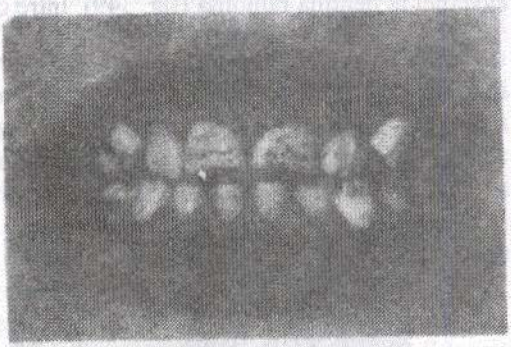


Fig. 350. Fluoroză. Pete multiple pe suprafaţa dinţilor (după A.A.Javoronkov).

Caria cimentului se întâlneşte rar, mai ales când se goleşte radăcina dintelui şi în prezenţa proceselor inflamatoare în periodonţiu. Se manifestă prin modificări distructive în ciment şi resorbţia lui *(cementoliză)*, uneori asociindu-se şi îngroşarea stratului de ciment *(hipercementoză)*.

Complicaţiile. O complicaţie a cariei medii şi, în special, a celei profunde este pulpita.

LEZIUNILE NECARIATE

Leziunile necariate ale ţesuturilor dure ale dinţilor sunt defectele cuneiforme, fluoroza, eroziunea dinţilor şi necroza acidă.

Defectele cuneiforme se localizează în ţesuturile dentare dure de pe suprafaţa vestibulară a dinţilor, mai frecvent a caninilor şi premolarilor. Defectele survin în regiunea coletului dintelui, având la bază *leziunile trofice ale substanţei organice din smalţ şi dentină*, de regulă, în legătură cu afecţiunile suportate ale tractului gastrointestinal, sistemului endocrin. Adesea aceste defecte însoţesc paradontoza. Pulpa rămâne închisă de către dentina secundară condensată, fiind supusă atrofiei şi sclerozei. Defectele cuneiforme se dezvoltă timp de mai mulţi ani.

Fluoroza (hiperfluoroza, smalţ maculos) se dezvoltă în cazul pătrunderii excesive şi de lungă durată în organism a fluorului, ceea ce duce la lezarea dinţilor şi a multor organe. Se întâlneşte în unele focare endemice, unde conţinutul de fluor în apă şi în produsele alimentare depăşeşte 2 mg/l (norma – 0,7 – 1,2 mg/l). În dinţi în fluoroză se dereglează procesele de formare şi calcificare a smaltului.

Se disting patru grade de leziuni fluorozice ale dinţilor. P r i m u l g r a d reprezintă o leziune foarte slabă. Pe dinţi se evidenţiază cu greu pete mici, asemănătoare celor de porţelan sau de cretă, şi bandelete localizate pe suprafaţa labială sau pe cea lingvală a dintelui, care ocupă nu mai mult de 1/3 din suprafaţa lui. În fluoroza de g r a d u l d o i petele şi bandeletele ocupă aproximativ jumătate din suprafaţa coroanei dentare. Apar şi pete pigmentate, însă leziunea e localizată numai în smalţ şi nu afectează dentina. Al t r e i l e a g r a d reprezintă o leziune moderată: se observă pete confluente, care ocupă mai mult de jumătate din suprafaţa dintelui (fig. 350) şi au culoarea galbenă-întunecată şi cafenie. Se distruge nu numai

smalțul, dar și dentina. A l p a t r u l e a g r a d reprezintă o leziune puternică, în care se formează eroziuni solitare și multiple ale smalțului de diferite forme acromatice sau pigmentate (culoarea lor variază de la galbenă-cafenie până la neagră). În leziunile de gradul III și IV se observă dereglări considerabile ale mineralizării, din care cauză dinții devin fragili, sfărâmicioși, se supun ușor abraziunii și se distrug.

Eroziunea dinților este o reducere caliciformă progresivă a smalțului și dentinei de pe suprafața vestibulară mai întîi a incisivilor, apoi a caninilor și premolarilor de pe maxilarul superior. Se întâlnește la persoanele de vârstă medie. Cauza ei nu este elucidată. Evoluția este cronică, cu antrenarea treptată a altor dinți neafectați. Defectele sunt foarte dureroase.

Necroza acidă a țesuturilor dure ale dinților este o afecțiune profesională a persoanelor, antrenate la fabricarea de acizi neorganici. Se presupune, că aburii de acizi provoacă scăderea pH salivei, reducându-se totodată și posibilitățile sistemelor-tampon ale lichidului bucal, facultățile remineralizante ale salivei. Aceasta contribuie la uzarea (erodarea) rapidă a țesuturilor dure ale dintelui.

Leziunea dinților are un caracter generalizat, procesul se dezvoltă lent. Se distrug coroanele dentare, însă pulpita nu apare, grație formării treptate a dentinei de substituție.

AFECȚIUNILE PULPEI ȘI ALE ȚESUTURILOR PERIAPICALE ALE DINTELUI

Pulpa asigură troficitatea dintelui și sub influența factorilor locali și generali poate suferi cele mai diverse modificări reactive. Printre acestea se remarcă, în special, inflamația pulpei (pulpita).

MODIFICĂRILE REACTIVE ALE PULPEI

Modificări reactive ale pulpei sunt dereglările circulației sanguine și limfatice, atrofia, distrofia, necroza, hialinoza, calcinoza pulpei, denticulii și chisturile intrapulpare.

Dereglările circulației sanguine și limfatice sunt induse de procese locale și generale. În pulpă se observă anemie, hiperemie, hemoragii, tromboza și embolia vaselor, edem. Hemoragia intrapulpară poate servi drept cauză a dezvoltării pulpitei. *Atrofia pulpei* afectează în primul rând celulele. La început se reduce numărul și dimensiunile odontoblaștilor, apoi a pulpocitelor. Pe fondul carenței celulare se evidențiază țesutul conjunctiv puțin sclerozat al pulpei, ce capătă un aspect reticular (*atrofia reticulară a pulpei*). *Distrofia*, mai frecvent hidropică, se dezvoltă în odontoblaști; e posibilă și distrofia lor lipidică. Pot apărea focare de intumescență mucoidă și fibrinoidă a fibrelor colagene din pulpă. *Necroza* pulpei se poate dezvolta în pulpita purulentă, dacă cavitatea pulpei e închisă, iar dacă aceasta comunică cu cavitatea cariei și în ea pătrunde flora putridă anaerobă se poate instala gangrena pulpei. *Hialinoza* pulpei poate afecta pereții vaselor și fibrele colagene. Uneori în pulpă, în stările atrofice, se întâlnesc *corpusculi amiloidici mici*. Deosebit de frecvent se observă calcinoza (*focar petrificat al pulpei*). Depozitările considerabile de săruri de calciu în pulpă dereglează în ea procesele metabolice, fapt care se reflectă asupra *stării țesuturilor dure ale dintelui, iar în prezența cariei agravează evoluția acesteia. Denticulii* reprezintă *niște formațiuni sferico-ovale, localizate în unele cazuri liber în* pulpă, în altele – parietal, unindu-se cu dentina dintelui, sau în dentină *(denticuli interstițiali)*. Se disting denticuli de dezvoltare superioară și inferioară. D e n t i c u l i i d e d e z v o l t a r e s u p e r i o a r ă, după structura lor se aseamănă cu dentina

de substituţie şi se formează ca rezultat al activităţii intense a odontoblaştilor persistenţi. Denticulii de dezvoltare inferioară reprezintă nişte sectoare de calcinoză a ţesutului conjunctiv şi se observă mai frecvent în pulpa sclerozată a coroanei. Denticulii se observă foarte frecvent în pulpite cronice şi afecţiuni ale parodonţiului. Chisturile intrapulpare (solitare şi multiple) sunt produsul diverselor procese patologice din pulpă.

PULPITA

Pulpita este o inflamaţie a pulpei dintelui.

Etiologia şi patogenia. Cauzele pulpitei sunt diverse, principală fiind infecţia. Mai rar pulpita se poate dezvolta şi în condiţii aseptice. De cele mai multe ori pulpita complică caria medie a dintelui şi în special cea profundă, când microbii şi toxinele lor pătrund în pulpă prin canaliculele dentinale lărgite nemijlocit prin bandeleta îngustă de dentină ramolită a fundului cavităţii cariei şi în penetraţia ei. Infecţia poate pătrunde în pulpă şi prin orificiul apical al dintelui în periodontită, parodontită în prezenţa pungii parodontale, foarte rar – pe cale limfogenă şi hematogenă în sepsis. Pulpita poate fi provocată de traumatizarea dintelui, factori termici (la tratamentul dintelui sub coroana dentară artificială), actinici şi de decompresiune. Factorii chimici, inclusiv cei medicamentoşi, folosiţi la tratamentul dintelui şi ca materiale de plombare, de asemenea pot cauza pulpita. Intensitatea şi caracterul inflamaţiei în pulpă depind nu numai de microbi şi de toxinele acestora (asociaţiile streptococului cu bacilul lactic, rareori stafilococul), dar şi de starea reactivităţii locale şi generale (sensibilizarea) a organismului.

Procesul inflamator în pulpă, care este o cavitate închisă, capătă unele particularităţi: este însoţit de dereglări circulatorii grave în ţesutul pulpei, survine staza venoasă deosebit de pronunţată în forma acută a pulpitei. Dereglările vasculare sunt condiţionate în mare măsură de refluxul dificil din pulpa inflamată prin canalele radiculare înguste şi dimensiunii mici a orificiului apical. Dereglarea circulaţiei acţionează defavorabil asupra vitalităţii elementelor structurale ale pulpei, accentuând procesele distrofice din ea, şi poate condiţiona chiar necroza ei.

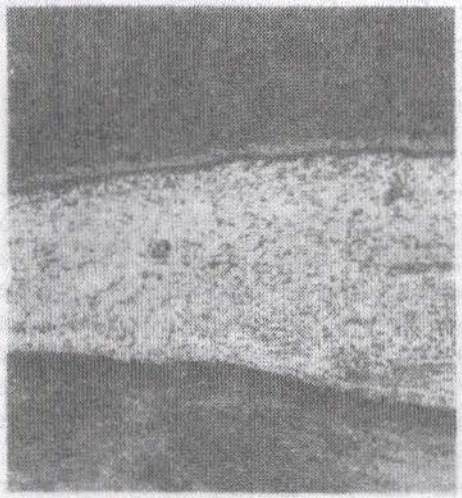
Anatomia patologică. În dependenţă de localizare distingem pulpita coronară totală şi radiculară, iar după evoluţie acută, cronică şi cronică cu acutizare.

Pulpita acută are câteva stadii de dezvoltare. Începe sub formă de focar în vecinătatea cavităţii cariei şi se manifestă prin inflamaţie seroasă (pulpita seroasă), în cadrul căreia în pulpă se observă hiperemia vaselor patului microcirculator, în special a sectorului venular, edem seros cu o acumulare neimportantă de leucocite poli- şi mononucleare (fig. 351, p.653). Uneori se observă diapedeza eritrocitelor cu formarea unor mici focare de hemoragii. Se constată modificări distrofice slab manifestate ale fibrelor nervoase. O astfel de pulpită durează câteva ore. Apoi are loc migrarea leucocitelor neutrofile, o mare parte a cărora se acumulează iniţial în jurul venulelor, amplificarea modificărilor distrofice din fibrele nervoase ale pulpei, însoţite de scindarea mielinei. Survine pulpita purulentă de focar sau difuză.

Pulpita purulentă de focar are un caracter limitat cu formarea din cauza lizei purulente a unei cavităţi umplute cu exsudat purulent, adică a abcesului (fig. 352, p.653). În

pulpita purulentă difuză exsudatul umple nu numai pulpa din partea coroanei, ci şi pe cea radiculară (flegmon). Pulpa are o culoare cenuşie. Se lezează grav toate elementele ei structurale.

La comunicarea cavităţii pulpei cu cavitatea cariei şi pătrunderea florei anaerobe din cavitatea bucală se poate dezvolta *gangrena pulpei.* Pulpa capătă aspectul unei mase cenuşii-negre cu miros putrid; microscopic ea este astructurală, uneori cu aspect



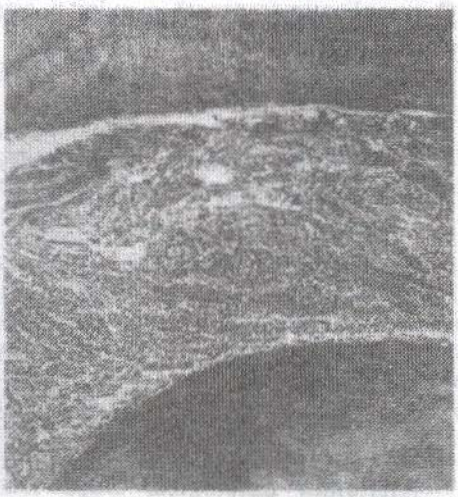


Fig. 351. Pulpită acută seroasă în caria profundă.

Fig. 352. Pulpită purulentă de focar în caria profundă.

granular, poate să conţină cristale de acizi graşi şi microbi. La trecerea procesului inflamator pe pulpa radiculară e posibilă dezvoltarea periodontitei apicale. Durata generală a pulpitei acute este de 3 – 5 zile.

Pulpita cronică mai frecvent se dezvoltă treptat, ca formă de sine stătătoare, însă poate fi şi o consecinţă a pulpitei acute. După semnele m o r f o l o g i c e se distinge pulpita cronică gangrenoasă, granulantă (hipertrofică) şi fibroasă.

Pulpita gangrenoasă se poate dezvolta din cea acută după necrozarea parţială a pulpei. În sectoarele persistente ale pulpei, unde sunt semne de inflamaţie seroasă, se formează ţesut de granulaţie, care delimitează masele mortificate.

Pulpita granulantă (hipertrofică) se caracterizează printr-o inflamaţie productivă cronică. Cavitatea dintelui e substituită cu ţesut de granulaţie, care uneori pătrunde şi în cavitatea cariei, dacă aceasta comunică cu cavitatea dintelui. În aceste cazuri se formează *polipul pulpei.* El este moale, de culoare roşie, uşor sângerează. Suprafaţa lui poate fi exulcerată sau epitelizată pe contul epiteliului gingiei. În această formă de pulpită se poate observa resorbţia lacunară de către macrofagi a unor sectoare de dentină cu substituirea acesteia prin osteodentină (B.I.Migunov, 1963). Maturarea ţesutului de granulaţie condiţionează scleroza. Se pot constata focare petrificate şi denticuli.

Pulpita fibroasă este un proces, în care cea mai mare parte a cavităţii dintelui e umplută de ţesut conjunctiv cu o cantitate impunătoare de fibre colagene, cu infiltrate

din limfocite, celule plasmatice. Cu timpul numărul de celule se reduce, fibrele colagene se hialinizează, se conturează denticuli, focare petrificate.

Complicaţiile şi consecinţele depind de caracterul inflamaţiei şi de răspândirea ei. Dacă se înlătură cauza pulpita seroasă se poate resorbi. Pulpita purulentă, în special forma ei difuză, poate sfârşi cu necroza pulpei şi trecerea în forma cronică. Pulpitele cronice sfârşesc cu procese atrofice, sclerotice (vezi *Modificările reactive ale pulpei).* O complicaţie frecventă a pulpitei este periodontita. Deci, pulpita purulentă poate constitui prima verigă în lanţul evoluţiei infecţiei odontogene.

PERIODONTITA

Periodontită se numeşte inflamaţia periodonţiului.

Etiologia şi patogenia. Cauzele periodontitei sunt *infecţia, traumatismul, substanţele chimice,* inclusiv cele medicamentoase. Importanţa infecţiei în dezvoltarea periodontitei este destul de mare, deoarece ea nu numai că provoacă singură inflamaţia, dar se şi asociază la alţi factori patogeni. Rolul principal revine streptococilor, alţi reprezentanţi ai florei microbiene au o importanţă mai mică. Căile de pătrundere a infecţiei sunt diferite: intradentară şi extradentară. *Calea intradentară (descendentă)* este cea mai frecventă, dezvoltarea periodontitei este precedată de pulpită. *Calea extradentară* se poate realiza prin contact – din ţesuturile înconjurătoare şi, rareori, *ascendent* – limfogen şi hematogen.

Anatomia patologică. După localizarea infecţiei în periodonţiu distingem periodontita *apicală şi marginală* (gingivală) (vezi *Afecţiunile gingiilor şi parodonţiului*) . Evoluţia periodontitei poate fi acută, cronică şi cronică cu acutizare.

Periodontita apicală acută poate fi seroasă şi purulentă. În forma *seroasă* se observă hiperemia inflamatoare a ţesuturilor în regiunea apexului dintelui, edemul lor cu o infiltraţie din leucocite neutrofile solitare. Foarte repede exsudatul seros devine *purulent.* Totodată, datorită lizei purulente a ţesuturilor se poate forma un *abces acut* sau are loc *infiltraţia purulentă difuză* a ţesutului periapical cu propagarea procesului pe alveola dentară, gingie şi plica de tranziţie. În aceste condiţii în ţesuturile moi ale obrazului, plicii de tranziţie, palatului, regionale dintelui lezat, se poate dezvolta inflamaţia seroasă perifocală cu edem pronunţat al ţesuturilor, numită *parulis.* Procesul acut în periodonţiu poate dura de la 2 – 3 zile până la 2 săptămâni, soldându-se cu însănătoşirea sau trecând în forma cronică.

Periodontita apicală cronică poate fi de trei feluri: granulantă, granulomatoasă şi fibroasă. *În periodontita granulantă* în regiunea apexului dintelui se observă formarea ţesutului de granulaţie cu o infiltraţie mai mult sau mai puţin pronunţată din leucocite neutrofile. Poate avea loc o resorbţie osteoclastică a lamei compacte a alveolei, cimentului, iar uneori şi a dentinei rădăcinii dintelui lezat. În gingie se pot forma traiecte fistuloase, prin care periodic se elimină puroi.

În *periodontita granulomatoasă* la periferia aglomerării periapicale a ţesutului de granulaţie se formează o capsulă fibroasă, care aderă strâns la ţesuturile, din jurul apexului dintelui. Această variantă de periodontită granulomatoasă se numeşte *granulom simplu.* În proliferatul celular predomină fibroblaştii, macrofagii, se întâlnesc limfocite, celule plasmatice, xantomatoase, cristale de colesterol, uneori celule gigante de tipul celulelor de corpi străini. Ţesutul osos al apofizei alveolare,

care corespunde localizării granulomului, se supune resorbției. În acutizarea inflamației granulomul se poate supura. Cel mai frecvent se întâlnește varianta a doua a periodontitei granulomatoase – *granulomul complex sau epitelial* (fig. 353). Deosebirea lui de granulomul simplu constă în formarea traveelor de epiteliu pluristratificat pavimentos, care invadează țesutul de granulație. Proveniența epiteliului din granulom este în funcție de proliferarea reminiscențelor de epiteliu odontogen (insulele Malassez). A treia variantă de periodontită granulomatoasă

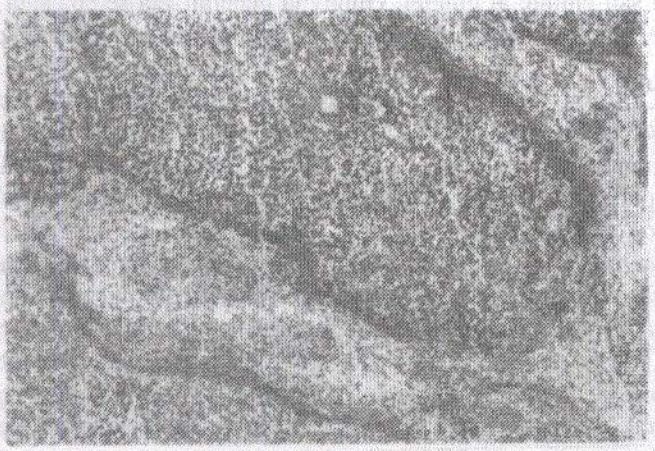


Fig. 353. Periodontită cronică. Granulom epitelial.

este *chistogranulomul.* Morfogenetic el este legat de granulomul epitelial și reprezintă o cavitate cu înveliș epitelial. Formarea chistogranulomului ține de supurație, procesele distrofice și necrobiotice din țesutul de granulație. Chistogranulomul poate avea în diametru 0,5 – 0,8 cm. Evoluția ulterioară a chistogranulomului condiționează formarea chistului radicular al maxilarului (vezi *Afecțiunile maxilarelor*).

Periodontita fibroasă reprezintă o consecință a periodontitei granulante, condiționată de maturarea țesutului de granulație în absența acutizării procesului.

Orice formă de periodontită apicală cronică se poate acutiza și supura.

Complicațiile și consecințele. În evoluția gravă inflamația purulentă din periodonțiu se poate propaga pe periost, iar apoi și pe măduva osului din apofiza alveolară. Survine *periostita,* e posibilă dezvoltarea *osteomielitei* alveolei. În proces se pot antrena ganglionii limfatici regionali. Periodontita purulentă a dinților maxilarului superior, care după proiecție corespund sinusului maxilar (antrul Highmore), se poate complica cu dezvoltarea *highmoritei purulente.*

AFECȚIUNILE GINGIILOR ȘI ALE PARODONȚIULUI

Pentru a explica dezvoltarea afecțiunilor acestei regiuni trebuie să știm, că parodonțiul întrunește țesuturile paradentare: *gingiilor, alveolei osoase, periodonțiului (complex morfofuncțional).*

Conform clasificării, adoptate de plenara a XVI a Asociației științifice unionale a stomatologilor (1983), se disting următoarele afecțiuni ale parodonțiului: gingivita, parodontita, depozitările dentare, parodontoza, parodontoliza idiopatică progresantă, parodontoamele.

GINGIVITA

Gingivita este o inflamaţie a mucoasei gingiei fără dereglarea integrităţii joncţiunii dentogingivale. Ea poate fi *locală şi generalizată, acută şi cronică.*

Etiologia şi patogenia. Factorul principal în dezvoltarea gingivitei sunt microorganismele (în special asociaţiile de streptococi) din depozitele dentare. Apariţia gingivitei locale (regiunea unuia sau câtorva dinţi) e condiţionată de traumatismul mecanic, fizic sau chimic al gingiei. Gingivita generalizată se constată, de regulă, în diferite boli de geneză infecţioasă, metabolică şi endocrină la copii şi la persoanele tinere.

Anatomia patologică. Conform caracterului modificărilor se disting următoarele forme de gingivită: *catarală, ulceroasă, hipertrofică.* După gradul de antrenare a regiunilor în procesul inflamator al gingiei se disting: *forma uşoară* când e lezată numai gingia interdentară (papila) şi *gravă – când e lezată nu numai papila, dar şi porţiunile marginală şi alveolară a gingiei.*

Formele catarală şi ulceroasă de gingivită au evoluţie acută şi cronică, cea *hipertrofică* – numai cronică, deşi este precedată de inflamaţia catarală. În gingivita cronică hipertrofică, pe lângă infiltraţia masivă a ţesutului gingiei cu limfocite şi celule plasmatice, se constată o proliferare reciprocă a fibrelor colagene şi a celulelor epiteliului de înveliş cu fenomene de hiperkeratoză şi acantoză. În *perioada acutizării,* pe lângă apariţia în infiltrat a leucocitelor neutrofile, se constată acumulări de mastocite.

Complicaţiile şi consecinţele. Gingivita acută locală la înlăturarea cauzei ce a provocat-o, poate sfârşi cu însănătoşire. Gingivita acută generalizată, la lichidarea afecţiunii a cărei complicaţie ea este, de asemenea dispare. Gingivita catarală, ulceroasă şi hipertrofică cu evoluţie cronică adesea este un prestadiu al parodontitei.

DEPOZITELE DENTARE

Depunerea pe dinţi a maselor eterogene se prezintă sub formă de depozite dentare moi de culoare albă sau mase calcaroase dure – tartru dentar. În *depozitul dentar,* care constă din filamente de mucus, leucocite, reziduuri alimentare etc., microbii au condiţii favorabile de dezvoltare, contribuind astfel la apariţia şi progresarea cariei. *Tartru dentar* se numeşte depunerea pe dinţi a fosfatului de calciu în zonele depozitelor dentare. Mai frecvent tartrul se formează în regiunea coletului (*tartru gingival*), cu răspândire de-a lungul rădăcinii. Se disting câteva forme de tartru, în funcţie de densitatea şi culoarea lui: alb, brun, verde-cenuşiu (cel mai dur). Depunerea de tartru poate cauza inflamarea gingiilor, periodontită şi parodontită.

PARODONTITA

Parodontita este o inflamaţie a parodonţiului cu distrucţia ulterioară a periodonţiului, ţesutului osos al septurilor interalveolare şi formarea pungilor gingivală şi parodontală.

După răspândirea procesului distingem parodontită locală şi generalizată. *Parodontita locală* poate fi acută şi cronică, apare la persoanele de orice vârstă. *Parodontita generalizată* evoluează cronic, cu acutizări se întâlneşte la

persoanele trecute de 30 – 40 de ani, deşi debutează la o vârstă mai tânără. În funcţie de adâncimea pungii parodontale formate distingem parodontoză de *grad uşor* (până la 3,5 mm), *mediu* (până la 5mm) şi *grav* (mai mult de 5 mm).

Etiologia şi patogenia. Istoria studierii cauzelor şi mecanismelor afecţiunilor parodonţiului de diversă geneză, inclusiv inflamatoare, numără multe decenii. Au fost elaborate teorii ale patogeniei acestor maladii (vasculară, neurogenă, autoimună etc.), care însă nu au elucidat toate aspectele dezvoltării lor. E mai corect, probabil, de a pune accentul în etiologia şi patogenia afecţiunilor parodonţiului, inclusiv a parodontitei, pe un şir de factori locali şi generali. La *factorii locali* se referă anomaliile muşcăturii şi ale dezvoltării dinţilor (distopia lor), anomaliile de dezvoltare ale ţesuturilor moi ale cavităţii bucale (vestibul mic, frâul labial scurt, inserţia vicioasă a acestuia etc.). *Factori generali* sunt o serie de boli de fond: ale sistemelor endocrin (diabet zaharat, boala Iţenco-Cushing, afecţiunile organelor genitale) şi nervos (oligofrenia), afecţiuni reumatice, afecţiuni ale aparatului digestiv (boala ulceroasă, hepatita cronică) şi ale sistemului cardiovascular (ateroscleroza, boala hipertonică), afecţiunile metabolice, avitaminozele. Combinarea factorilor locali şi generali *creează condiţii pentru influenţa patogenă a asociaţiilor de microorganisme* din depozitul dentar sau din tartrul dentar, ceea ce determină dezvoltarea *gingivitei şi a stadiului iniţial al parodontitei.* Totodată, au loc modificări cantitative şi calitative (viscozitatea, proprietatea bactericidă) ale salivei şi lichidului bucal, de care depinde formarea atât a depozitului dentar, cât şi a tartrului dentar. O importanţă incontestibilă în dezvoltarea paradontitei o are *microangiopatia* de geneză diversă, care reflectă caracterul afecţiunii de fond (factori generali) şi de care este legată progresarea hipoxiei, dereglarea troficităţii şi regenerării ţesutului, inclusiv a parodonţiului.

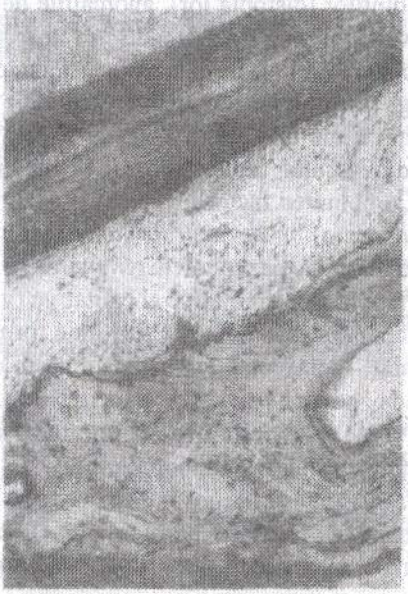
În stadiul de modificări manifeste *distrucţia* ţesutului osos al parodonţiului e *legată de inflamaţie,* în cadrul căreia se formează multe substanţe biologic active: în primul rând *fermenţi lizozomali* ai leucocitelor polinucleare şi *mediatorii celulelor efectoare* ale sistemului imun.

În încheiere trebuie de menţionat, că pentru *forma locală de parodontită* cea mai mare importanţă o au factorii locali, iar pentru cea *generalizată* – factorii generali, combinaţi cu cei locali.

Anatomia patologică. Procesul începe cu inflamarea gingiei şi se manifestă prin gingivită *cronică catarală sau hipertrofică.* În şanţurile gingivale se observă o acumulare considerabilă de mase bazofile laxe, ce constituie *depozitul gingival şi subgingival.* în care se pot conţine aglomerări de microbi, celule epiteliale descuamate, detritus amorf, leucocite. Pe lângă depozitul dentar se dezvoltă *tartru dentar.* Epiteliul gingiei marginale cu semne de distrofie balonică şi necroză regenerează prost şi este substituit de epiteliu bucal. În ţesutul conjunctiv al gingiei se instalează fenomene de intumescenţă mucoidă şi fibrinoidă, iau naştere vasculite. Inflamaţia antrenează şi partea alveolară a gingiei. Ca rezultat al inflamaţiei gingiei joncţiunea dento-gingivală, iar ulterior şi ligamentul circular al dintelui se distrug, formându-se *punga dento-gingivală,* microbii şi toxinele lor pătrund în fisura periodontală, unde de asemenea începe un proces inflamator. Fisura periodontală se lărgeşte. Deja în stadiul precoce al parodontitei în ţesutul osos al parodonţiului apar semne de resorbţie a osului: sinuoasă, lacunară şi netedă (fig.354, p.658). Cea mai frecventă este resorbţia lacunară a osului, care începe din regiunea marginală (crastă) a alveolei dentare şi se manifestă prin apariţia

osteoclaştilor, localizaţi în lacune. Aceasta condiţionează *resorbţia orizontală* a crestei alveolei. În *resorbţia verticală* osteoclaştii şi focarele de resorbţie se plasează de-a lungul septului intermediar din partea parodonţiului. Concomitent are loc resorbţia trabeculelor osoase în corpul maxilarelor, lărgirea spaţiilor osteo-medulare, formarea *pungii parodontale* (fig. 355).

Punga parodontală e umplută cu o masă astructurală, care conţine colonii de microbi, reziduuri alimentare, un număr mare de leucocite distruse. La acutizarea afecţiunii adâncimea pungii creşte şi după gradul de adâncime a ei se determină şi



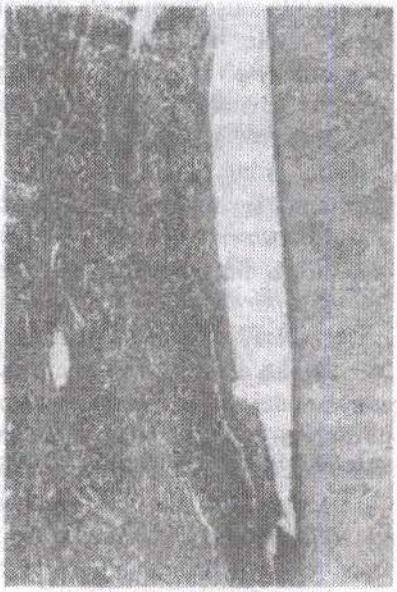


Fig. 354. Parodontită. Resorbţie netedă şi lacunară a osului spongios.

Fig. 355. Parodontită. Pungă parodontală patologică, tapetată cu epiteliu pluristratificat pavimentos; infiltraţie inflamatorie celulară a ţesutului parodonţiului.

gradul parodontitei. Peretele exterior al pungii şi fundul ei sunt formate din ţesut de granulaţie, acoperit şi penetrat de travee de epiteliu pluristratificat pavimentos (fig. 355). Totodată, epiteliul ajunge până la apexul dintelui. În ţesutul de granulaţie sunt multe leucocite neutrofile, celule plasmatice, macrofagi şi limfocite. Din pungă, mai ales în perioada acutizării afecţiunii, se elimină puroi *(pioree alveolară)*. După un timp în apofizele alveolare ale maxilarelor se dezvoltă osteoporoza, uşor determinată pe clişeul radiografic.

Conform rezultatelor examenului radiografic al oaselor maxilare distingem p a t r u g r a d e d e r e s o r b ţ i e a ţesutului osos al alveolelor: g r a d u l I – micşorarea marginilor osoase ale alveolelor nu depăşeşte ¼ din rădăcina dintelui; g r a d u l II – micşorarea marginilor osoase ale alveolelor constituie jumătate din lungimea rădăcinii dintelui; g r a d u l III – marginile alveolelor se află la nivelul a 2/3 din lungimea rădăcinii dintelui; g r a d u l IV – resorbţia totală a ţesutului osos al alveolelor, apexul

rădăcinii e situat în ţesuturile moi ale parodonţiului. Dintele, fiind lipsit de aparatul de fixare, pare a fi expulzat din loja sa.

În parodontită în ţesuturile dintelui se observă resorbţia cimentului cu formarea nişelor de ciment şi cimento-dentinale. Simultan are lor neoformarea cimentului (hipercimentoza) şi a trabeculelor osoase. În pulpa dintelui se dezvoltă modificări reactive (distrofie, atrofie).

Complicaţiile şi consecinţele. Parodontita cauzează mobilitatea şi căderea dinţilor. Atrofia crestei alveolare a maxilarului face dificilă protezarea. Focarele de inflamaţie purulentă din parodonţiu pot deveni septice, condiţionând dezvoltarea septicemiei (vezi *Sepsisul*).

PARODONTOZA

Parodontoza este o afecţiune a parodonţiului cu evoluţie cronică de caracter primar-distrofic. Se constată în 4–5 % din afecţiunile parodonţiului. Adesea se combină cu leziuni de caracter necariat ale ţesuturilor dure ale dintelui (eroziunea smalţului, defecte cuneiforme).

C a u z a parodontozei nu este elucidată. Afecţiunile de fond care o condiţionează sunt aceleaşi ca şi în parodontită.

Pentru parodontoză e caracteristică *retracţia gingiei cu denudarea coletului*, iar apoi şi a *rădăcinii dintelui*, fără gingivită şi parodontită precedentă. Mai frecvent procesul se dezvoltă în regiunea incisivilor şi a caninilor. În ţesutul osos al alveolelor se observă o inhibare a substituirii structurilor osoase, îngroşarea trabeculelor, accentuarea liniei liante a osteonilor cu dispariţia ulterioară a structurii obişnuite a osului (focarele de eburnaţie alternează cu cele de osteoporoză); predomină resorbţia netedă a osului. Aceste modificări se combină cu lezarea *patului microcirculator* sub formă de scleroză şi hialinoză a microvaselor cu stenozarea sau obliterarea completă a lumenului lor; reţeaua capilară se reduce. Se observă modificări distrofice ale ţesutului conjunctiv.

PARODONTOLIZA IDIOPATICĂ EVOLUTIVĂ

Parodontoliza idiopatică este o afecţiune de natură neelucidată cu o liză progresivă continuă a tuturor ţesuturilor parodonţiului. Se întâlneşte la copii, adolescenţi şi tineri, combinându-se cu neutropenie, sindromul Papillon-Lefevre, diabetul insulino-dependent. Se observă o formare rapidă a pungilor gingivală şi parodontală cu pioree alveolară, mobilitate şi cădere a dinţilor timp de 2 – 3 ani. La copii are loc pierderea dentiţiei temporare, iar apoi şi a dinţilor permanenţi.

PARODONTOAMELE

Parodontoamele sunt afecţiuni tumorale şi tumoriforme ale parodonţiului, care pot fi tumori adevărate şi afecţiuni pseudotumorale.

Tumorile parodonţiului sunt reprezentate în primul rând de numeroase varietăţi ale aşa-numitelor tumori ale ţesuturilor moi, mai frecvent benigne (vezi *Tumori*). O particularitate a evoluţiei lor, determinată de localizare, este traumatizarea frecventă, exulcerarea lor cu o reacţie inflamatorie ulterioară.

Dintre *afecţiunile pseudotumorale ale parodonţiului* cel mai des întâlnit este epulisul, se mai întâlneşte fibromatoza gingiilor.

Epulisul este o noţiune generală, care reflectă diferite stadii de proliferare a ţesutului indusă de excitarea cronică a gingiei, provocată de traumatism (coroană artificială prost ajustată, plombă, rădăcinile dintelui distrus). Formaţiunile tumoriforme, ce apar în aceste condiţii, se localizează mai ales pe gingia incisivilor, caninilor, mai rar a premolarilor, de regulă, pe suprafaţa vestibulară. Au aspect fungoid, uneori formă rotundă, cu diametrul de 0,5 – 2 cm sau mai mare. Cu ajutorul unui peduncul sau a temeliei late epulisul se fixează de ţesuturile supraalveolare. Se întâlneşte la persoanele de 20 – 40 de ani, mai frecvent la femei. În timpul gestaţiei creşterea lor se accelerează. Culoarea epulisului e albicioasă, roşiatică, uneori brună.

După structura histologică distingem epulis angiomatos, fibromatos, gigantocelular (*granulomul* gigantocelular periferic). După structură epulisul *angiomatos* aminteşte angiomul capilar (fig. 356), cel *fibromatos* – fibromul dur. *Epulisul gigantocelular (granulomul gigantocelular periferic)* constă din ţesut con-

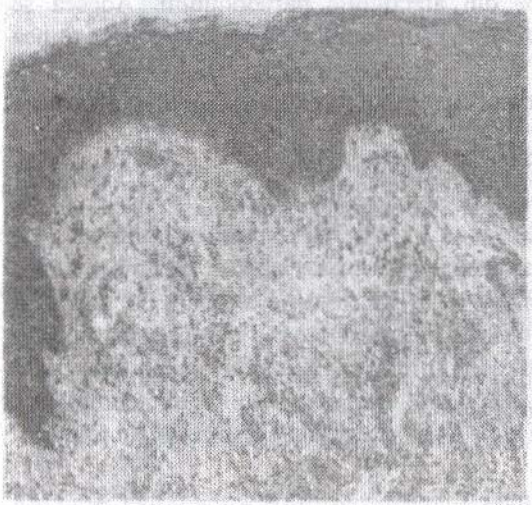


Fig. 356. Epulis angiomatos.

junctiv, bogat în vase cu pereţi subţiri de tip sinusoidal, cu un număr mai mare sau mai mic de celule gigante de tipul osteoclaştilor şi celule mici de tipul osteoblaştilor. Există numeroase focare mici de hemoragii, acumulări de granule de hemosiderină, de aceea macroscopic acest tip de epulis are aspect brun. În el se pot forma focare de ţesut osteoid şi trabecule osoase primitive.

Se mai evidenţiază *granulomul regenerativ gigantocelular central,* care după structura histologică se aseamănă cu granulomul gigantocelular periferic, dar se localizează în ţesutul osos al alveolei şi condiţionează distrugerea ei; hotarele lui sunt clar delimitate. Granuloamele gigantocelulare (periferic şi regenerativ central) se localizează adesea în maxilarul inferior şi cresc în direcţia suprafeţei lui lingvale.

Epulişii adesea se exulcerează şi atunci straturile lor superficiale constau din ţesut de granulaţie cu multe limfocite şi celule plasmatice, ţesutul osos al alveolei poate suferi resorbţii marginale, dintele se clatină. În epiteliul mucoasei, care acoperă

epulişii, se constată modificări reactive (parakeratoză, acantoză, hiperplazie pseudo-epiteliomatoasă).

Fibromatoza gingiilor după manifestările clinice aminteşte gingivita hipertrofică, însă de natură neinflamatoare. Cauza acestei afecţiuni nu este elucidată.

Formaţiunea prezintă o proliferare a ţesutului conjunctiv fibrilar dens (cu un număr redus de celule şi vase), sub forma unui rulou în jurul coroanei dentare.

Cu timpul survine resorbţia septurilor interdentare şi a crestei apofizei alveolare.

AFECŢIUNILE MAXILARELOR

Afecţiunile oaselor maxilare sunt diverse după etiologie, manifestările clinice şi morfologice. Ele pot fi divizate în afecţiuni de natură inflamatoare, chisturi ale oaselor maxilare, afecţiuni pseudotumorale şi tumori.

AFECŢIUNILE INFLAMATOARE

Din acest grup de afecţiuni fac parte osteita, periostita, osteomielita şi infecţia odontogenă.

Morfogenetic aceste maladii sunt legate cu periodontita apicală purulentă acută sau cu acutizarea periodontitei apicale cronice, supuraţia chisturilor maxilare, parodontita purulentă.

Osteită se numeşte inflamaţia ţesutului osos al maxilarului în afara limitelor periodonţiului unui dinte; inflamaţia trece la substanţa spongioasă a osului prin contact sau pe parcursul fasciculului vasculo-nervos. Ca formă de sine stătătoare osteita persistă un timp foarte scurt, deoarece se asociază repede periosteita.

Periostita este o inflamaţie a periostului. După caracterul evoluţiei ea poate fi acută şi cronică, iar după caracterul inflamaţiei – seroasă, purulentă şi fibroasă. *Periostita acută* are semnele morfologice ale inflamaţiei seroase şi purulente, cea *cronică* – a celei fibroase.

Periostita seroasă (în trecut se numea incorect periostită simplă) se caracterizează prin hiperemie, edem inflamator şi infiltraţie neutrofilă moderată a periostului. Apare, de regulă, după traumatism. Adesea trece în periostită purulentă.

Periostita purulentă survine ca o complicaţie a periodontitei purulente, când infecţia pătrunde în periost prin canalele Havers şi Volkmann; inflamaţia se poate extinde pe periost prin căile venoase din alveola dentară. Focarul de inflamaţie purulentă se localizează, de regulă, nu în corpul, ci în apofiza alveolară a maxilarului dintr-o parte a lui – exterioară (vestibulară) sau interioară (lingvală sau palatină). Ţesutul dens al periostului împiedică adesea răspândirea procesului purulent, ca rezultat se formează *abces subperiostal* cu detaşarea periostului şi acumularea puroiului între el şi os. Formarea focarului purulent subperiostal poate fi însoţită de edemul perifocal al ţesuturilor moi adiacente. Concomitent în porţiunea corticală adiacentă a maxilarului se observă resorbţie lacunară a ţesutului osos din partea canalelor Havers şi a spaţiilor osteomedulare. Periostita purulentă poate cauza liza periostului şi a ţesuturilor moi adiacente cu *formarea fistulelor*, care se deschid mai frecvent în cavitatea bucală şi rareori prin învelişul cutanat al feţii.

Periostita fibroasă cronică evoluează adesea cu fenomene manifeste de osteogeneză, din care cauză este numită *productivă, hipertrofică;* uneori e însoţită de

condensarea stratului cortical al osului *(periostită osificantă).* La nivelul localizării ei osul devine îngroşat, întrucâtva tuberos.

Osteomielita este o inflamaţie a măduvei osoase a maxilarelor, care se observă mai frecvent în maxilarul inferior la nivelul molarilor în periodontita purulentă progresivă. Osteomielita poate evolua a c u t şi c r o n i c. Se dezvoltă, de regulă, la sensibilizarea organismului cu antigeni bacterieni în periodontita purulentă (streptococi, stafilococi, bacilul piocianic, colibacilul). La început se dezvoltă inflamaţia purulentă a spaţiilor osteo-medulare ale apofizei alveolare, mai apoi – a corpului maxilarului. Trabeculele osoase din acest focar se supun resorbţiei lacunare sau netede şi se efilează. Ulterior, în legătură cu tromboza vaselor patului microcirculator apar porţiuni de necroză a ţesutului osos, are loc detaşarea acestor porţiuni, se formează *sechestrul osos.* Acesta e circumscris de exsudat purulent şi se localizează în c a v i t a t e a numită *sechestrală.* În evoluţia cronică în ţesutul osos persistent din partea internă a cavităţii sechestrale proliferează ţesut de granulaţie, apare m e m b r a n a p i o g e n ă, care elimină leucocite în cavitatea sechestrală. În straturile exterioare ale ţesutului de granulaţie se dezvoltă ţesut conjunctiv fibrilar, care formează o *capsulă,* ce delimitează cavitatea sechestrală de ţesutul osos. Concomitent poate surveni liza purulentă a capsulei sechestrale a osului şi periostului, ceea ce duce la formarea unei fistule, care se deschide în cavitatea bucală sau mai rar pe tegumente. După eliminarea sechestrului şi înlăturarea puroiului poate avea loc *regenerarea trabeculelor osoase,* care asigură substituirea defectului format.

Infecţia ondontogenă întruneşte afecţiunile cu caracter pioinflamator, dezvoltarea cărora e legată de pulpita purulentă sau inflamaţia purulentă a ţesuturilor periapicale ale dintelui. Pe lângă osteită, periostită, osteomielită, infecţii odontogene sunt limfadenitele regionale purulente odontogene, abcesele, flegmoanele cu localizare diversă în regiunea maxilofacială, în ţesuturile moi ale planşeului bucal, limbii, gâtului.

Complicaţiile şi consecinţele afecţiunilor inflamatoare ale maxilarelor sunt diverse. Adesea se constată însănătoşirea. Dar orice focar de inflamaţie odontogenă în caz de scădere a rezistenţei organismului, dezvoltării imunodeficenţei poate deveni un *focar septic* şi condiţiona dezvoltarea *septicemiei odontogene* (vezi *Sepsisul*). Infecţia odontogenă cauzează *dezvoltarea flebitelor şi tromboflebitelor,* dintre care cea mai periculoasă este *sinus-tromboza.* Sunt posibile *mediastinita* şi *pericardita.* Dacă procesul e localizat în maxilarul superior poate surveni *highmorita odontogenă.* Osteomielita cronică a maxilarelor se poate complica prin *fracturi patologice* sau *amiloidoză.*

CHISTURILE MAXILARELOR

Chisturile maxilarelor sunt cele mai răspândite leziuni ale acestora. Chistul adevărat este o cavitate cu suprafaţa interioară pavată cu epiteliu, iar peretele din ţesut fibros. Cavitatea conţine de cele mai multe ori un lichid transparent, uneori – opalescent.

Formarea chisturilor în maxilare e de natură diversă. Se disting chisturi odontogene şi neodontogene. *Chisturile neodontogene* sunt analoage celor osoase cu altă localizare. În continuare vom vorbi doar despre *chisturile odontogene.* Cea mai mare importanţă practică o au chisturile cu *caracter disontogenetic*-primordial

(keratochistomul), folicular (chistul de erupţie a dintelui, ce conţine dinte), chistul de *geneză inflamatoare*, numit radicular (pararadicular).

Chistul primordial (keratochistomul) se localizează mai frecvent în regiunea unghiului mandibular sau al celui de al 3-lea molar, uneori el apare în locul unde s-a dezvoltat dintele.

Peretele chistului e subţire, fibros, suprafaţa interioară este tapetată cu epiteliu pluristratificat pavimentos cu parakeratoză manifestă, iar conţinutul chistului aminteşte colesteatomul. Chistul poate fi uni- şi multilocular, în peretele lui se evidenţiază insulite de epiteliu odontogen. La unii bolnavi se întâlnesc *keratochistoame multiple*, însoţite de alte vicii de dezvoltare: cancer bazocelular nevoid multiplu, coasta bifidă. După extirpare aceste chisturi deseori recidivează.

Chistul folicular se dezvoltă din organul de smalţ al dintelui, care n-a erupt *(chistul dintelui neerupt)*. Mai frecvent e legat de al 2-lea premolar, al 3-la molar, de caninul maxilarului inferior sau superior. Chistul se formează în marginea alveolară a maxilarului. Peretele lui e subţire, epiteliul care tapetează cavitatea e pluristratificat, pavimentos, adesea aplatizat. Uneori se constată celule care produc mucus. Se poate observa keratinizarea. Cavitatea conţine unul sau câţiva dinţi, gata formaţi sau rudimentari.

Chistul radicular este cea mai frecventă formă de chist odontogen (80 – 90 % din toate chisturile maxilarelor). Chistul se dezvoltă în legătură cu periodontita cronică din granulomul complex şi poate apărea practic în regiunea rădăcinii oricărui dinte lezat *(chist pararadicular)*. Maxilarul superior este afectat de chisturi de acest fel de 2 ori mai frecvent, decât cel inferior. Diametrul chisturilor e de 0,5 – 3 cm. Suprafaţa lor interioară este tapetată cu epiteliu pluristratificat pavimentos fără semne de keratinizare. Peretele este fibros de regulă infiltrat cu limfocite şi celule plasmatice. În caz de acutizare a inflamaţiei are loc hiperplazia epiteliului şi se formează nişte prelungiri reticulare, orientate în grosimea peretelui şi neîntâlnite în alte chisturi. În infiltratul inflamator apar leucocite neutrofile. În caz de lichefiere a epiteliului suprafaţa interioară a chistului este constituită din ţesut de granulaţie, care poate umplea cavitatea chistului. Chistul deseori se supurează. În peretele chistului adesea se evidenţiază aglomerări de cristale de colesterol şi celule xantomatoase. La copii în sectoarele externe ale peretelui frecvent se întâlnesc focare de osteogeneză. Chisturile maxilarului superior pot adera, îngusta sau pătrunde în sinusul maxilar (antrul Highmore). Acutizarea inflamaţiei în ele se poate complica cu dezvoltarea *highmoritei odontogene*. Chisturile mari provoacă *distrucţia osului* şi efilarea plăcii corticale. În chisturile odontogene cu caracter disontogenetic pot apărea *tumori odontogene*, rareori se poate dezvolta cancerul.

AFECŢIUNILE PSEUDOTUMORALE

Afecţiuni pseudotumorale ale maxilarelor sunt displazia fibroasă, heruvismul şi granulomul eozinofil.

Displazia fibroasă a maxilarelor este o proliferare pseudotumorală benignă a ţesutului celulo-fibrilar *fără formarea capsulei*, cu resorbţia osului precedent, osteogeneză primitivă însoţită de deformarea feţei, fig.244 (vezi *Afecţiunile sistemului osteo-muscular*).

Heruvismul este o afecțiune polichistică familială a maxilarelor la care printre trabeculele osoase proliferează țesut conjunctiv bogat în celule și vase. În jurul vaselor se acumulează material acidofil și celule gigante polinucleare. Trabeculele osoase se supun resorbției lacunare. În țesutul conjunctiv neoformat apar trabecule osoase primitive, circumscrise de osteoid și care treptat se transformă în os matur. Boala începe în perioada antepreșcolară cu apariția unor îngroșări tuberoase în regiunea ambilor unghiuri și ramuri ale mandibulei, mai rar – în sectoarele laterale ale maxilarului superior. Treptat fața capătă formă rotundă asemănătoare cu cea a unui heruvim.

Procesul se stopează la vârsta de 12 ani și osul capătă trăsături normale. Heruvismul este o variantă a displaziei fibroase.

Granulomul eozinofil (boala Taratânov) se constată la copii și persoane tinere în diferite oase, inclusiv maxilare. Se disting două forme – de focar și difuză. În *forma de focar* zonele de distrucție a osului sunt solitare și găunoase, fără lezarea apofizei alveolare. În *forma difuză* se afectează septurile interdentare ale apofizei alveolare după tipul resorbției orizontale. Histologic focarul de leziune e alcătuit din celule mari izomorfe de tipul histiocitelor, ce conțin ca impuritate leucocite eozinofile. Evoluția granulomului eozinofil e benignă, el fiind inclus în grupul histiocitozelor X (vezi *Tumorile sistemului sanguin*).

TUMORILE

Tumorile maxilarelor se împart în neodontogene și odontogene.

Tumorile neodontogene

În maxilare se pot întâlni toate tumorile benigne și maligne cunoscute, care se dezvoltă în alte oase (vezi *Tumori*). Atragem atenția la tumoarea intraosoasă mai frecvent întâlnită în practica stomatologică, numită *gigantocelulară (osteoblasto-clastomul)*. Ei îi revin până la 30 % din toate tumorile osoase și afecțiunile pseudotumorale ale maxilarelor. Se întâlnește la persoanele între 11 – 30 de ani, în special la femei. Cea mai frecventă localizare a ei este regiunea premolarilor din maxilarul inferior. Tumoarea provoacă deformarea maxilarului cu un grad diferit de manifestare, crește timp de mai mulți ani, distruge osul pe o distanță considerabilă; pe măsura dispariției osului în tumoare la periferia ei are loc neoformarea acestuia. Tumoarea are aspectul unui nodul dur clar delimitat, pe secțiune de culoare roșie sau brună cu sectoare albe și chisturi mici sau mari.

Structura histologică a tumorii e foarte caracteristică: parenchimul ei este constituit dintr-un mare număr de celule mononucleare mici monotipice de formă ovală. Printre ele sunt celule polinucleare gigante, uneori foarte numeroase (fig. 357, 358, p.665). Se văd, de asemenea, eritrocite libere localizate extravascular, hemosiderină, care dă tumorii o culoare brună. Pe alocuri printre celulele mici mononucleare se formează trabecule osoase. Totodată se observă resorbția lor de către celulele polinucleare tumorale. După funcția lor celulele, care formează parenchimul tumorii, sunt de origine osteogenă, cele mici corespund osteoblaștilor, iar cele polinucleare – osteoclaștilor, de unde vine și denumirea tumorii de *osteoblastoclastom* (A.V.Rusakov, 1959). Tumoarea se poate maligniza.

O deosebită atenţie merită *tumoarea Burkitt*, sau limfomul malign (vezi *Tumorile sistemului sanguin*). În 50 % din cazuri ea se localizează în maxilare (fig. 138), le distruge şi creşte repede, se observă generalizarea tumorii.

Tumorile odontogene

Histogeneza acestor tumori e legată de ţesuturile odontogene: *organul de smalţ (de geneză ectodermică) şi papila dentară (de geneză mezenchimală).* După cum se ştie, din organul de smalţ se formează smalţul dentar, din papilă – odontoblaştii, dentina, cimentul, pulpa dintelui. Tumorile odontogene sunt rare, însă extrem de variate după structura lor. Acestea sunt nişte tumori intramaxilare. Dezvoltarea lor e însoţită de deformarea şi distrucţia ţesutului osos chiar şi în caz de evoluţie benignă, întâlnită în majoritatea cazurilor de tumori din acest grup. Tumorile pot invada cavitatea bucală, fiind însoţite de fracturi spontane ale maxilarelor. Se disting grupuri de tumori ale epiteliului odontogen, mezenchimului odontogen şi de geneză mixtă.

Tumori legate histogenetic de epiteliul odontogen sunt ameloblastomul, tumoarea adenomatoidă şi carcinoamele odontogene.

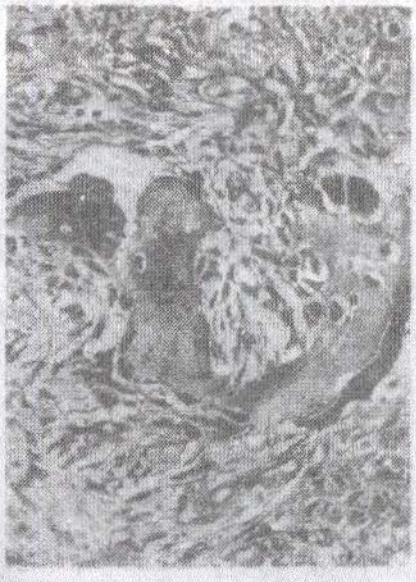


Fig. 357. Tumoare gigantocelulară. Osteoclaşti polinucleari şi osteoblaşti.

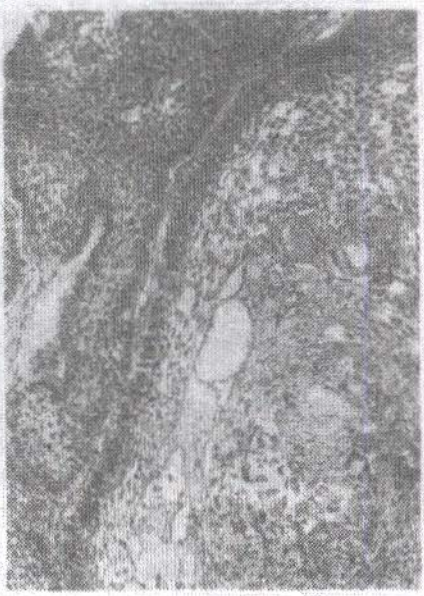
Fig. 358. Celule gigante ale osteoblastoclastomului.

Ameloblastomul este o tumoare benignă cu creştere distructivă locală manifestă. Pentru ea sunt tipice fenomenele de distrucţie multifocală a ţesutului osos al maxilarului. Peste 80 % de ameloblastoame se localizează în maxilarul inferior, regiunea unghiului şi corpului mandibulei la nivelul molarilor. Cel mult 10% din tumori se localizează în regiunea incisivilor. Tumoarea se manifestă de regulă la vârsta

de 20 – 50 de ani, uneori se poate întâlni şi la copii; creşte lent, timp de câţiva ani. Bărbaţii şi femeile sunt afectaţi cu aceiaşi frecvenţă.

Se disting două forme c l i n c o-a n a t o m i c e – chistică şi solidă; prima se întâlneşte des, cea de a doua – rar. Tumoarea constă din ţesut dens de culoare albicioasă, uneori cu incluziuni brune şi chisturi, sau cu chisturi multiple. H i s t o l o g i c se disting formele foliculară, plexiformă (reticulară), acantomatoasă, bazocelulară şi granulocelulară. Cele mai frecvente sunt formele foliculară şi plexiformă. *Ameloblastomul folicular* e constituit din insulițe de formă rotundă sau neregulată, circumscrise de epiteliu odontogen cilindric sau cubic; în partea centrală e constituit din celule poligonale, celule stelate, ovale, care formează o rețea (fig. 359). În urma proceselor distrofice în limita insulițelor adesea se formează *chisturi*. Structura acestei forme de ameloblastom se aseamănă cu structura organului de smalț. *Varianta plexiformă* a tumorii constă dintr-o rețea de travee de epiteliu odontogen cu ramificații bizare. Deseori în aceeaşi tumoare se pot întâlni diferite varietăți de structură histologică. În *forma acantomatoasă*, în limita insulițelor de celule tumorale, se observă metaplazie epidermoidă cu formarea keratinei. *Forma bazocelulară* a ameloblastomului aminteşte cancerul bazocelular. În *forma granulocelulară* epiteliul conține un mare număr de granule acidofile. Ameloblastomul, în caz de extirpare neradicală, dă recidive.

Fig. 359. Ameloblastom folicular.



Tumoarea adenomatoidă de cele mai multe ori se dezvoltă în maxilarul superior la nivelul caninilor în a doua decadă a vieții şi constă din epiteliu odontogen, care formează structuri asemănătoare unor ductuli. Ei sunt localizați în țesutul conjunctiv, deseori cu fenomene de hialinoză.

Carcinoame odontogene sunt ameloblastomul malign şi carcinomul primar intraosos. *Ameloblastomului malign* îi sunt proprii trăsăturile generale ale celui benign, dar cu atipie şi polimorfism manifest al epiteliului odontogen. Ritmul de creştere e mai rapid, cu distrucție pronunțată a țesutului osos, dezvoltarea metastazelor în ganglionii limfatici regionali. *Carcinomul primar intraosos (cancerul maxilarului)* prezină o tumoare, care are structura cancerului epidermoid, apărut, după cum se presupune, din insulițele de epiteliu odontogen al fantei periodontiale (insulele Malasez) în afara legăturii cu epiteliul mucoasei cavității bucale. Carcinomul primar al maxilarelor poate apărea din epiteliul chisturilor odontogene disontogenetice. Tumoarea creşte rapid, cu distrucția pronunțată a osului.

Tumorile legate histogenetic de mezenchimul odontogen de asemenea sunt diverse.

Tumori benigne sunt dentinomul, mixomul, cementomul. *Dentinomul* este o neoformaţiune rară, pe clişeul radiografic reprezintă o rarefiere clar limitată a ţesutului osos. Histologic constă din travee de epiteliu odontogen, ţesut conjunctiv imatur şi insulițe de dentină displazică(fig.360). *Mixomul odontogen* nu are capsulă, se distinge prin creştere distructivă locală, de aceea deseori dă recidive după extirpare. Spre deosebire de mixoamele de altă localizare, conţine travee de epiteliu odontogen neactiv. *Cementomul (cementoamele)* reprezintă un mare grup de neoformaţiuni cu caractere slab delimitate. Un semn morfologic iminent al lor este formarea substanţei asemănătoare cimentului cu un grad mai mare sau mai mic de mineralizare (fig. 361). Distingem *cementoblastomul benign,* localizat lângă rădăcina premolarului sau molarului, de regulă în maxilarul inferior. Ţesutul tumorii poate adera la rădăcinile dintelui. *Fibromul cementifiant* este o tumoare în care printre ţesutul fibros se conţin mase de ţesut asemănător cimentului de culoare bazofilă intensă, formă rotundă şi lobulară. Se întâlneşte rar *cementomul gigant,* care poate avea caracter multiplu şi este o afecţiune ereditară.

Grupul de tumori odontogene de geneză mixtă include fibromul ameloblastic, fibromul odontogen, odontoameloblastomul şi fibroodontomul ameloblastic.

Fibromul ameloblastic constă din insulițe de epiteliu odontogen proliferant şi ţesut conjunctiv lax, care aminteşte ţesutul papilei dentare. Această tumoare se

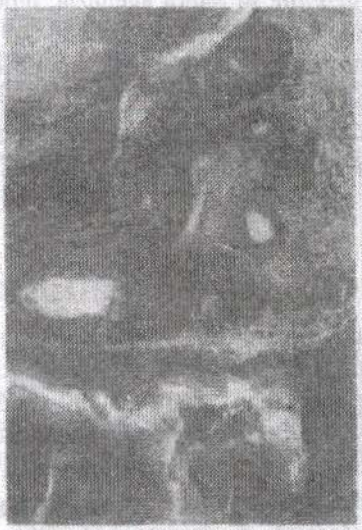


Fig. 360. Dentinom.

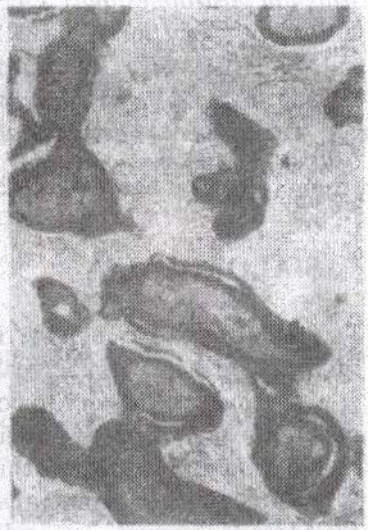


Fig. 361. Cementom.

întâlneşte în copilărie şi adolescenţă şi se localizează în regiunea premolarilor. *Fibromul odontogen,* spre deosebire de cel ameloblastic, e constituit din insulițe de epiteliu odontogen neactiv şi ţesut conjunctiv matur. Se întâlneşte la persoanele de vârstă mai înaintată. *Odontoameloblastomul* este o neoformaţie extrem de rară, constituită din insulițe de epiteliu odontogen, ca şi în ameloblsatom, dar şi cu insulițe de smalţ şi dentină. *Fibroodontomul ameloblastic* apare, de asemenea, în tinerețe. Histologic seamănă cu fibromul ameloblastic, dar conţine dentină şi smalţ.

Tumorile maligne ale acestui grup sunt sarcoamele odontogene (fibrosacromul ameloblastic, odontosarcomul ameloblastic). *Sarcomul ameloblastic* după structură aminteşte fibromul ameloblastic, însă componentul conjunctiv e reprezentat de fibrosarcomul slab diferenţiat.

Odontosarcomul ameloblastic este o neoformaţiune rară. După tabloul histologic aminteşte sarcomul ameloblastic, însă în el se constată o canitate mică de dentină displazică şi smalţ.

Un şir de formaţiuni ale maxilarelor sunt considerate *vicii de dezvoltare – gamartoame*, numite *odontoame*. Ele iau naştere mai frecvent în regiunea unghiului mandibular la nivelul dinţilor neerupţi. Odontoamele de regulă au o capsulă fibroasă groasă. Distingem odontom complex şi compus. *Odontomul complex* constă din ţesuturi dentare (smalţ, dentină, pulpă), localizate haotic unul faţă de altul. *Odontomul compus* cuprinde un număr mare (uneori până la 200) de formaţiuni mici asemănătoare dinţilor, unde smalţul, dentina şi pulpa după topografie amintesc structura dinţilor obişnuiţi.

AFECŢIUNILE GLANDELOR SALIVARE

Afecţiunile glandelor salivare pot fi congenitale şi dobândite (vezi *Afecţiunile tractului gastrointestinal*). La cele *congenitale* se referă agenezia, hipoplazia, ectopia, hipertrofia glandelor şi glandele suplimentare. Un şir de maladii ţin de *modificările ductulilor glandelor:* atrezia ductulilor, stenoza sau ectazia, ramificarea anormală, defecte ale pereţilor cu formarea fistulelor congenitale.

Dintre *afecţiunile dobândite* cea mai mare importanţă o au: inflamaţia glandelor salivare (sialoadenita), litiaza salivară, chisturile glandelor, tumorile şi afecţiunile pseudotumorale.

SIALOADENITA

Sialoadenită se numeşte inflamaţia oricărei din glandele salivare; *parotidită* – inflamaţia glandei parotide. Sialoadenita poate fi *primară* (afecţiune de sine stătătoare) şi mai frecvent *secundară* (o complicaţie sau manifestare a altei maladii). În proces se poate antrena o glandă sau simultan două localizate simetric; uneori poate fi o leziune multiplă a glandelor. Sialoadenita evoluează *acut* sau *cronic*, adesea cu acutizări.

Etiologia şi patogenia. Dezvoltarea sialoadenitei e legată de regulă cu infecţia. Sialoadenita primară, (parotidita epidemică şi citomegalia), este condiţionată de infecţia virală (vezi *Infecţiile infantile*). Sialoadenitele secundare sunt provocate de diverse bacterii, ciuperci. Infecţia pătrunde în glandă pe căi diferite: stomatogenă (prin ductulile glandelor), hematogenă, limfogenă, prin contact. Sialoadenitele neinfecţioase se dezvoltă la intoxicarea cu săruri ale metalelor grele (când acestea se elimină cu saliva).

Anatomia patologică. Sialoadenita acută poate fi *seroasă, purulentă* (în focar sau difuză), rareori *gangrenoasă*. Sialoadenita cronică, de regulă, e *interstiţială productivă*. O formă specifică de sialoadenită cronică cu o *infiltraţie limfocitară pronunţată a stromei* se observă în *sindromul uscat Sjögren* (vezi *Afecţiunile tractului gastro-*

intestinal) şi în *boala Mikulicz*, în care, spre deosebire de sindromul uscat, lipseşte artrita.

Complicaţiile şi consecinţele. Sialoadenita acută se poate vindeca sau trece în cronică. Consecinţa sialoadenitei cronice poate fi scleroza (ciroza) glandei cu atrofia sectoarelor acinare, lipomatoza stromei, cu diminuarea sau abolirea funcţiei, ceea ce e foarte periculos în afectarea de sistem a glandelor (sindromul Sjögren), deoarece aceasta condiţionează xerostomie.

LITIAZA SALIVARĂ

Litiaza salivară (sialolitiaza) este o afecţiune legată de formarea concrementilor (calculilor) în glande, iar mai frecvent în ductulile ei. Este afectată în special glanda submaxilară, mai rar cea parotidă şi aproape deloc glanda sublinguală. Suferă de această maladie mai ales bărbaţii de vârstă medie.

Etiologia şi patogenia. Formarea calculilor salivari e legată cu dischinezia, inflamarea ductulilor, staza şi alcalinizarea (pH 7,1 – 7,4) salivei, mărirea viscozităţii ei, pătrunderea corpilor străini în ductuli. Aceşti factori contribuie la sedimentarea din salivă a diferitelor săruri (fosfat de calciu, carbonat de calciu) şi cristalizarea lor pe o carcasă organică – matriţă (celule epiteliale descuamate, mucină).

Anatomia patologică. Calculii pot fi de diferite dimensiuni (de la mărimea unui fir de nisip – până la 2 cm în diametru), forme (ovală sau alungită), culori (cenuşie, gălbuie), consistenţe (moi, denşi). La obturarea ductului în el apare sau se acutizează inflamaţia *(sialodochita)*. Se dezolvă *sialoadenita purulentă*. Peste un timp sialoadenita devine cronică cu acutizări periodice.

Complicaţiile şi consecinţele. În evoluţia cronică se dezvoltă scleroza (ciroza) glandei.

CHISTURILE GLANDELOR

Chisturile se formează mai ales în glandele salivare mici. C a u z a apariţiei lor sunt traumatismele, inflamaţia ductulilor cu scleroza şi obliterarea lor ulterioară. În legătură cu aceasta după g e n e z a lor chisturile glandelor salivare prezintă chisturi de *retenţie*. Dimensiunile lor sunt variabile. Chistul cu conţinut lichid se numeşte *mucocel*.

TUMORILE

Tumorile glandelor salivare constituie aproximativ 6% din toate tumorile la om, însă în oncologia stomatologică lor le revine un procent mai mare. Tumorile se pot dezvolta atât în glandele salivare mari (parotide, submaxilare, sublingvale), cât şi în cele mici ale mucoasei cavităţii bucale, din regiunea obrajilor, palatului moale şi dur, bucofaringelui, planşeului bucal, limbii, buzelor. Mai frecvent se întâlnesc tumorile glandelor salivare de geneză epitelială. În Clasificarea internaţională a tumorilor glandelor salivare (OMS) sunt următoarele forme de tumori epiteliale I.Adenoame: pleomorf, monomorf, (oxifil, adenolimfom, alte tumori); II. Tumoare mucoepi-

dermoidă, III. Tumoare acinocelulară. IV. Carcinom: adenochistic, adenocarcinom, epidermoid, nediferenţiat, carcinom în adenom pleomorf (tumoarea malignă mixtă).

Adenomul pleomorf este cea mai frecventă tumoare epitelială a glandelor salivare, care constituie mai mult de 50 % din toate tumorile cu această localizare. În circa 90% de cazuri el se localizează în glanda parotidă. Se întâlneşte mai frecvent la persoanele trecute de 40 de ani, însă se poate observa la orice vârstă. La femei se constată de 2 ori mai frecvent decât la bărbaţi. Tumoarea creşte încet (10 – 15 ani). Reprezintă un nod de formă sferică sau ovală, uneori tuberoasă, de consistenţă relativ densă sau elastică, cu dimensiunile până la 5 – 6 cm, circumscris de o capsulă subţire. Pe secţiune ţesutul tumorii e albicios, adesea mixomatos, cu chisturi mici. H i s t o l o g i c tumoarea e extrem de variată, datorită cărui fapt a fot numită adenom pleomorf. Formaţiunile epiteliale au structura unor ductuli, câmpuri solide, cuiburi separate, travee, care anastomozează între ele, alcătuite din celule de formă rotundă, poligonală, cubică, uneori cilindrică. Sunt frecvente aglomerările de celule mioepiteliale fusiforme alungite, cu citoplasma clară. În afară de sructurile epiteliale e caracteristică şi prezenţa focarelor şi câmpurilor de substanţă mucoidă, mixoidă şi condroidă (fig. 362), care este un produs al secreţiei celulelor mioepiteliale, supuse transformării tumorale. În tumoare se pot întâlni focare de hialinoză a stromei, în sectoarele epiteliale – cornificare.

Adenomul monomorf este o tumoare benignă rar întâlnită a glandelor salivare (1 – 3 %). Se localizează mai frecvent în glanda parotidă. Creşte încet, are aspectul de nodul incapsulat de formă sferică, cu diametrul de 1 – 2 cm, de consistenţă moale sau relativ densă, de culoare albicioasă-roză, în unele cazuri cu nuanţă cafenie. H i s t o l o g i c distingem *adenomul de structură tubulară, trabeculară, de tip bazocelular şi cu celule clare, chistadenomul papilar.* În limitele aceleiaşi tumori structura lor e monotipică, stroma e slab pronunţată.

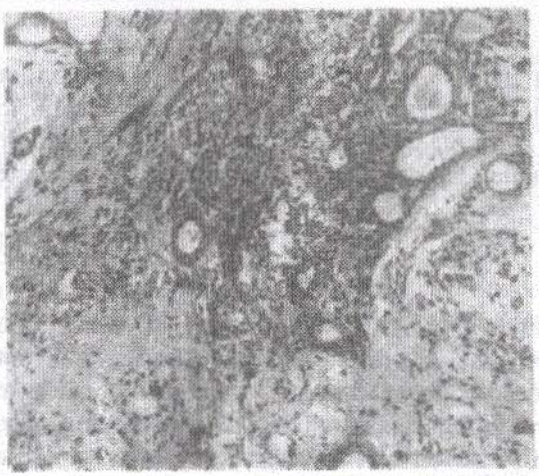


Fig. 362. Adenom pleomorf.

Adenomul oxifil (oncocitomul) e constituit din celule mari eozinofile cu citoplasma microgranulară.

Adenolimfomului îi revine un loc deosebit printre adenoamele monomorfe. Se întâlneşte relativ rar, aproape exclusiv în glandele parotide şi mai ales la bărbaţii de vârstă înaintată. Reprezintă un nodul bine delimitat, până la 5 cm în diametru, de culoare cenuşie-albă, structură lobulată, cu multe chisturi mici sau mai mari. E caracteristică s t r u c t u r a h i s t o l o g i c ă : epiteliul prismatic cu citoplasma hipereozinofilă e dispus în două rânduri, formează excrescenţe papilifere şi tapetează cavităţile formate. Stroma e infiltrată abundent cu limfocite, care formează foliculi.

Tumoarea mucoepidermoidă este o neoformaţiune caracterizată printr-o diferenţiere dublă a celulelor în epidermoide şi mucogene. Se întâlneşte la orice vârstă, ceva mai frecvent la femei, localizându-se mai ales în glanda parotidă, mai rar în alte glande. Tumoarea nu totdeauna e bine delimitată, uneori e sferică, de formă neregulată, poate fi constituită din câţiva noduli. Culoarea ei e cenuşie-albă sau cenuşie-roză, consistenţa – densă, deosebit de frecvent se constată chisturi cu conţinut mucos. H i s t o l o g i c se relevă combinaţii diverse de celule de tip epidermoid, care formează structuri solide şi travee din celule mucogene, ce pot tapeta cavităţile cu mucus. Cornificarea nu se observă, stroma e pronunţată bine. Uneori sunt prezente celule mici întunecate de tip intermediar, capabile să se diferenţieze în direcţii diferite, şi câmpuri de celule clare. Predominarea celulelor de tip intermediar, pierderea capacităţii de a produce mucus este un indice de tumoare slab diferenţiată. O asemenea tumoare poate avea o creştere invazivă pronunţată cu metastaze. Semne de malignizare sub formă de hipercromie a nucleelor, polimorfism şi atipie a celulelor se întâlnesc rar. Astfel de tumoare este numită de unii cercetători *carcinom mucoepidermoid.*

Tumoarea acinocelulară (cu celule acinoase) se întâlneşte destul de rar, se poate dezvolta la orice vârstă, cu orice localizare. Celulele tumorii amintesc celule seroase (acinoase) ale glandelor salivare, de unde şi denumirea lor. Citoplasma e bazofilă, microgranulară, uneori clară. Tumorile acinocelulare adesea sunt bine delimitate, dar pot avea şi o creştere invazivă pronunţată. E caracteristică formarea de câmpuri solide. O particularitate a tumorii este capacitatea ei de a forma metastaze în lipsa semnelor morfologice ale malignităţii.

Carcinomul glandelor salivare este divers. Primul loc printre tumorile epiteliale maligne ale glandelor salivare îl deţine *carcinomul adenochistic,* care constituie 10 – 20 % din toate neoformaţiunile epiteliale ale glandelor salivare. Tumoarea se întâlneşte în toate glandele, cu frecvenţă deosebită în glandele mici ale palatului dur şi moale. Se observă mai frecvent la vârsta de 40-60 de ani, atât la bărbaţi, cât şi la femei. Tumoarea constă dintr-un nodul dens cu dimensiuni nu prea mari, de culoare cenuşie, fără hotare clare. *Tabloul histologic* e caracteristic: celulele mici de formă cubică cu nucleul hipercrom formează alveole, travee anastomozante, structuri solide şi reticulare *(cribriforme) caracteristice. Printre celule se acumulează o substanţă bazofilă sau* oxifilă, ce formează coloane şi cilindri, din care cauză această tumoare se numeşte *cilindrom.* Creşterea tumorii e invazivă cu o vegetare caracteristică pe trunchii nervoşi; metastazează preponderent pe cale hematogenă în plămâni şi oase.

Celelalte forme de carcinom se întâlnesc în glandele salivare mult mai rar. Variantele lor histologice sunt diverse şi analoage carcinoamelor de altă localizare. Carcinoamele nediferenţiate cresc repede, dau metastaze limfogene şi hematogene.

AFECŢIUNILE PSEUDOTUMORALE

Afecţiuni pseudotumorale ale glandelor salivare sunt leziunile limfoepiteliale, sialoza şi oncocitoza la adulţi. Se întâlnesc rar.

AFECŢIUNILE BUZELOR, LIMBII, ŢESUTURILOR MOI ALE CAVITĂŢII BUCALE

Afecţiunile acestor organe au geneză diferită: unele sunt congenitale, altele – dobândite, uneori cele dobândite se instalează pe fondul anomaliilor de dezvoltare. La baza afecţiunilor se pot afla diverse procese patologice (distrofice, inflamatorii, tumorale).

Acest grup de afecţiuni include cheilita, glosita, stomatita, modificările pretumorale şi tumorale.

CHEILITA

Cheilita este inflamaţia buzelor. Buza inferioară este afectată mai frecvent decât cea superioară. Cheilita poate fi o afecţiune de sine stătătoare sau se combină cu leziunea limbii şi a mucoasei cavităţii bucale. După caracterul evoluţiei cheilita poate fi acută şi cronică sau cronică cu acutizare. Se disting următoarele forme clinico-morfologice de cheilită: exfoliativă, glandulară, de contact, meteorologică, actinică şi cheilita Manganotti.

În *cheilita exfoliativă* se afectează marginea roşie a buzelor însoţită de o descuamare excesivă a epiteliului. Evoluează cronic, se poate asocia *reacţia exsudativă acută*, în acest caz apare hiperemie, edemul buzelor, se formează depozite sub formă de cruste. *Cheilita glandulară* se caracterizează prin hipertrofia şi heterotopia congenitală a glandelor salivare mici şi infectarea lor. *Cheilita de contact (alergică)* ia naştere la contactul marginii roşii a buzelor cu cele mai diverse substanţe, care joacă rolul de alergeni. Se instalează inflamaţia imună, care este o reflectare a reacţiei de hipersensibilitate de tip întârziat (vezi *Procesele imunopatologice*). *Cheilita meteorologică şi actinică* apare ca o reacţie inflamatorie la răcire, umiditatea înaltă a aerului, vânt, razele ultraviolete. *Cheilita Manganotti* merită o deosebită atenţie. Ea se întâlneşte la bărbaţii de peste 50 de ani şi se caracterizează prin afectarea numai a buzei inferioare. Se manifestă prin eroziuni în centrul buzei pe un fond vădit hiperemiat cu formarea unor cruste sangvinolente, din care cauză cheilita Manganotti e numită *abrazivă*. Este o *afecţiune precanceroasă*.

GLOSITA

Glosita este inflamaţia limbii. Se întâlneşte frecvent. Glosita, ca şi cheilita, poate fi o afecţiune de sine stătătoare sau se combină cu leziunile mucoasei cavităţii bucale. După caracterul evoluţiei poate fi acută, cronică, sau cronică cu acutizări.

Printre formele clinico-anatomice de glosită se distinge cea descuamativă sau exfoliativă ("limbă geografică") şi romboidă.

Glosita descuamativă (exfoliativă) se întâlneşte frecvent, uneori are caracter familial. Se caracterizează prin descuamarea pronunţată a epiteliului cu amovibilitatea configuraţiei focarelor de descuamaţie şi de restabilire a epiteliului *("limbă geografică")*. Adesea se poate combina cu limba plicaturată.

Glosita romboidă are caracter cronic şi se caracterizează prin lipsa parţială sau totală a papilelor, cu proliferări papilomatoase pe o zonă limitată a limbii, care are forma unui romb sau oval; acest sector se localizează pe linia mediană a feţei dorsale a limbii înaintea papilelor calciforme ("glosită indurativă mediană"). Cauzele apariţiei nu sunt cunoscute. Unii cercetători consideră această formă de glosită drept o anomalie de dezvoltare; nu se exclude rolul florei microbiene din cavitatea bucală.

STOMATITA

Stomatita este inflamaţia mucoasei ţesuturilor moi ale cavităţii bucale destul de frecventă. Mucoasa obrajilor, planşeului bucal, palatului moale şi dur se poate afecta izolat şi în combinaţie cu gingivita, glosita, rareori cheilita.

Stomatita poate fi o afecţiune de sine stătătoare sau manifestare a altor maladii. Ca boală de sine stătătoare se prezintă sub diferite forme clinico-morfologice.

În funcţie de cauza survenirii distingem următoarele grupe de stomatite: 1) traumatice (mecanice, chimice, inclusiv medicamentoase, actinice etc.); 2) infecţioase (virale, bacteriene, inclusiv tuberculoasă şi sifilitică, micotice etc); 3) alergice; 4) stomatite în intoxicaţii exogene (inclusiv profesionale); 5) stomatite în cadrul unor boli somatice, afecţiuni metabolice (bolile endocrine, afecţiunile tractului gastrointestinal şi ale sistemului cardio-vascular, afecţiunile reumatice, hipo- şi avitaminozele etc.); 6) stomatitele în dermatoze (pemfigus, dermatita herpetiformă Dühring, Lichen ruber planus etc.).

După caracterul inflamaţiei stomatita poate fi: catarală, cataral-descuamativă, cataral-ulceroară, gangrenoasă, cu formarea veziculelor, bulelor, aftelor, focarelor de para- şi hiperkeratoză.

MODIFICĂRI PRETUMORALE

Afecţiunile descrise mai sus (cheilita, glosita, stomatita), în caz de evoluţie cronică, pot fi considerate ca stări pretumorale, adică un fundal pe care se poate dezvolta tumoarea (vezi *Tumorile*). Modificări pretumorale sunt leucoplazia, hiperkeratoza limitată şi keratoacantomul buzelor, cheilita Manganotti. Cea mai mare importanţă revine leucoplaziei.

Leucoplazia (din grec. *leucos* – alb şi franceză *plaque* – placă) reprezintă o modificare a epiteliului mucoasei cu cornificare în cazul excitării ei cronice. Evoluează cronic, pe mucoasă apar mai întâi pete albe, ulterior – plăci. Petele şi plăcile se localizează mai frecvent pe mucoasa limbii, mai rar – în alte locuri ale mucoasei bucale. Plăcile de regulă proemină pe suprafaţa mucoasei, suprafaţa lor poate fi rugoasă, acoperită cu fisuri. Leucoplazia se întâlneşte la persoanele de 30–50 ani, mai

frecvent la bărbaţi şi survine în baza excitaţiilor de lungă durată cauzate de fumat, masticaţia tutunului, traumatizarea îndelungată a mucoasei de către proteze şi dinţii cariaţi (factori locali), precum şi în baza ulceraţiilor cu evoluţie cronică de geneză infecţioasă (de exemplu, sifilis) sau din cauza carenţei vitaminei A (factori generali).

Se disting două forme de leucoplazie: plată şi verucoasă. Histologic în *forma plată* se observă îngroşarea epiteliului pluristratificat pavimentos pe contul lărgirii straturilor bazal şi granular, fenomenelor de parakeratoză şi acantoză. Traveele acantotice de epiteliu pătrund adânc în derm, unde apar infiltraţii sferocelulare. În *forma verucoasă* îngroşarea epiteliului se produce pe contul proliferării şi lărgirii stratului bazal, de aceea suprafaţa plăcilor devine rugoasă. În derm se constată infiltrate limfohistiocitare masive.

Leucoplazia durează timp de mai mulţi ani şi poate provoca cancerul, mai ales în forma verucoasă (până la 50 %), din care cauză este considerată *afecţiune precanceroasă*.

TUMORILE

Tumorile cu astfel de localizare pot fi epiteliale, mezenchimale, ale sistemului nervos periferic, din ţesut melanoformator, teratoame. Ele pot fi benigne şi maligne (vezi *Tumorile*), pot *deregla funcţiile vitale importante* (masticaţia, deglutiţia, respiraţia) şi cauza *defecte cosmetice*.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Давыдовский И. В. Общая патология человека. Изд. 2-е М.: Медицина, 1969.

Калитеевский П. Ф. Макроскопическая дифференциальная диагностика патологических процессов, М.: Медицина, 1987.

Саркисов Д. С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1988.

Серов В. В., Ярыгин Н. Е., Пауков В. С. Патологическая анатомия // Атлас. М.: Медицина, 1986.

Серов В. В., Дрозд Т. Н., Варшавский В. А. Татевосянц Г. О. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. М.: Медицина, 1987.

Chadially N. F. Cell Pathology 2nd Ed. Iowa State University Press, 1983.

Constantinides P. Ultrastructural Pathology. Elsevier Science Publischers B. N. Amsterdam – New-York – Oxford, 1984.

Celluler Pathobiology of Human Disease. Ed. B. F. Tramp, A.Laufer, R.T. Jones. Gustav Fischer. New-York – Stuttgart, 1983.

Cottier H. Pathogenesis. Bd.1,2. Springer – Verlag, Berlin – Heidelberg – New-York, 1980.

Robiins S.W.., Kumar V. Basic Pathology, 4nd Ed., W. B. Saunders Company. Philadelphia – London – Toronto – Sydney, 1987.

Spezielle Pathologie. Teil 1,2 Herausg. S. Schreiber, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1986.

Walter I. B. *Israel* M. S. General Pathology. – 6nd Ed. – 1987. – Churchill Livingstone. – Edinburgh – London – Melbourne – New-York.

INDICE DE TERMENI

Abces 150
- cronic 339
- pulmonar 332

Aberaţii cromozomiale 23
Acatalezimie 39
Acomodare histologică 186
Acromegalie 436
Actinomicoză 535
Adenocarcinom 210
- pulmonar 346
- al timusului 224

Adenom 208
- acidofil 214
- adrenocortical 223
- alveolar 209
- hepatocelular 214
- cu celule clare 214
- cu celule întunecate 214
- papilifer 209
- trabecular 209
- tubular 209

Agenezie 182
Albinism 85
Alteraţia 140
Aluminoză 636
Alveococoză 541
Alveolită alergică exogenă 340
- fibrozantă 340
- idiopatică 340
- toxică 340

Ameloblastomă 665
Amibiază 539
Amiloidoclazie 73
Amiloidoză 66
- cardiopatică 69
- epinefropatică 69
- ereditară 68
- idiopatică 69
- hepatopatică 69
- generalizată 69
- genetică 68
- localizată 69
- nefropatică 69
- neuropatică 69
- secundară 68
- senilă 68

Anemie (i) 241
- actinică 246
- agastrică 243
- anentrală 243
- aplastică 246
- condiţionată de dereglarea hematopoiezei 243
- infecţioasă 247
- hemolitică 247
- hipocrome megablastice 243
- hipocrome 243
- malignă 243
- medicamentoase 246
- osteosclerotică 247
- pernicioasă 243
- posthemoragică acută 242
- posthemoragică cronică 242

Angină catarală 349
- cronică 350
- difteroidă 349
- fibrinoasă 349
- flegmonoasă 349
- foliculară 349
- gangrenoasă 350
- necrotică 350
- purulentă 349
- ulcero-purulentă 350

Aneuploidia 16
Anevrism cardiac acut 295
- - cronic 249

Antracoză (637)
Apendicită 379
- acută 380
- - distructivă 380
- - simplă 380
- - superficială 380
- apostematoasă 380
- cronică 381
- gangrenoasă 380
- flegmonoasă 380
- ulcero-flegmonoasă 380

Aplazie 182
Apudom malign 347

Artrită reumatoidă 312, 456
Ascită 137
Asfixie (Anoxie) 578
Astm bronşic 338
Ateroscleroză 247
Atrezia intestinului 368
Atrofie 182
- brună 182
- chimică 184
- disfuncţională 183
- hipofizară 182
- generală 182
- granulară 184
- locală 183
- neurotică 183
- patologică 182
Autoimunizare 165
Autoliză 6
Autopsie 6
Avitaminoză 444
Avort
- provocat 435
- spontan 433
- tardiv 435
- tubar 434
Azbestoză 632

Balantidioză 540
Blastomicoză 537
Blastopatie 552
Boala actinică 643
- lui Addison 437
- articulaţiilor 455
- Alzheimer 460
- Andersen 59
- Ayerza 560
- Babinski-Fröhlich 437
- Barlow 445
- Basedow 439
- Behterev 316
- lui Bang 503
- Brill-Zinsser 487
- Bright 403
- buzelor 672
- cavităţii bucale 672
- Cronh 377
- de cheson (chesonierilor) 132
- cromozomiale 24
- dinţilor 646
- Dercum 76
- Down 552
- Eisenmenger 560
- ereditare 37
- Forbes-Cori 59
- Filatov 596
- Gierke 59
- Graves 438
- gingiilor 655
- Hamman-Rich 340
- Hand-Achüller-Christian 263
- hipertensivă 283
- Hirschprung 560
- infantile (de copii) 545
- infecţioase 466
- Iţenko-Cushing 437
- Latterer-Siwe 263
- Libman-Sacks 317
- Lichensten -
- Braiţev 450
- limbii 672
- lizozomale 37
- Lutembacher 560
- Marchand-Anicikov 274
- maxilarelor 672
- muşchilor scheletali 457
- Mukle şi Wells 68
- Niemann-Pick 57
- Norman-Landing 57
- de marmură 452
- peroxizomale 19
- profesionale 627
- Pfaundler-Hurler 77
- reumatice 306
- Sandhoff 37
- Sèzary 257
- Simmonds 436
- Striimpell-Behterev -
- Marie 316
- Taratânov 664

- Tay-Sachs 56
- Weber-Christian 76
- Wilson-Konovalov 91
- Whipple 372
Bruceloză 502

Cadavru 105
Calcificare extracelulară 88
- intracelulară 88
Calcinoză distrofică 90
- interstițială limitată 90
- - sistemică 90
- metabolică 90
Calciu, dereglările metabolismului 88
Calculi 92
- biliari 92
- bronșici 92
- fațetați 92
- urinari 92
- venoși 91
Calus fibros 176
- muscular 177
- osos 177
Cancerul colului uterin 430
- gastric 361
- glandei mamare 431
- hepatic 400
- intestinului gros 382
- intestinului subțire 382
- ovarelor 431
- pancreasului 402
- profesional 206
- prostatei 432
- rinichilor 425
- testiculelor 432
- uterin 430
Candidoză 534
Carcinom folicular 222
- medular 222
- nediferențiat 222
Cardiomiopatii 299
- hipertrofică 299
- prin dilatație 299
- restrictivă 300
- secundară 300
Cardioscleroză 273
Caria 646
- circulară 649
- medie 648
- profundă 649
- superficială 648
- timpurie 649
Catar acut 151
- atrofic 151
- cronic 151
- hipertrofic 151
Caşexie cerebro-hipofizară 436
Celulele Hodgkin 265
- Langhans 153
- Leydig 221
- Mikulicz 155
- Panet 354
- Padjet 215
- Reed-Berezovski-Sternberg 266
- Sertoli 221
- Touton 232
Ceroid 86
Cheilită 672
Chilotorax 136
Chistadenocarcinom pseudomucinos 220
- seros 219
Chistadenom mucinos 219
- seros 219
Ciroza alcoolică 398
- alimentară 398
- biliară 398
- colestatică 398
- mixtă 399
- portală 398
Citoliză celulară 164
Colemie 82
Colesterol 76
Coli-infecție (599)
Colită acută 374
- - catarală 374
- - fibrinoasă 374
- - gangrenoasă 374

- – ulceroasă 374
- cronică 374
- – atrofiată 375
- – chistică 374
- – colagenică 375
- ulceroasă 375
Comă malarică 539
Cord, decompensarea 189
- lipomatoza 74
- ruptura 119
- sclerodermic 322
Corpusculi Babeş-Negri 484
- Cowdry 592
- Guarnieri 481
- Mallory 41
- Paschen 481
Cretinism endemic 439
Cromoproteide 78
Cromozomi 23
Decompensare cardiacă 189
Dermatomicoză 534
Dermatiomiozită 322
Deshidratare 139
Diabetul adulţilor 441
- gravidelor 441
- insipid 436
- juvenil 441
- latent 441
- secundar 441
- zaharat 441
Difterie 603
Distrofia 47
- adipozogenitală 437
- balonică 52,94
- calcaroasă 88
- cornoasă 53
- hepatocerebrală 91
- hialino-celulară 51
- hidropică 52
- minerală 88
- mixtă 77
- musculară 457
- parenchimatoasă 50
- – glucidică 58
- – lipidică 54
- – proteică 50
- stromo-vasculare (60)
Displazia fibroasă monoosală 451
- – poliosală 451
- malignă a glandelor mamare 427
Diverticule 368
Dizenterie 492
Disontogeneză 548
Eclampsie 433
Edem alergic 138
- cardiac 138
- distrofic 138
- neurotic 138
- traumatic 138
- renal 138
Elefantiazis 135
Embolia aeriană 132
- celulară 132
- grasă 131
- microbiană 132
Embriopatie 553
Emfizem interstiţial 338
- primar 338
- pulmonar 338
- senil 338
- vicariant 338
Empiem 150
Encefalită 465
- acariană 465
- gripală 464
- rugeolică 465
- sifilitică 525
- virală 465
Encefalocel 554
Endocardită
- septică 269
- parietală fibroplastică 269
Endometrită 428
Enterită acută 369
- cronică 370
Enteropatii 371
Esofag, afecţiunile 351
- cancer 351
- diverticul 351

- inflamații 351
Exicoză 139

Fagocitoză 142
Faringită acută 474
Febra recurentă 506
- tifoidă 488
- Q 488
Fenomenul Arthus 163
Fermentopatii ereditare 59
- intestinale 371
Fetopatie 566
- diabetică 547, 569
- infecțioasă 566
- neinfecțioasă 567
- timpurie 565
- tireotoxică 547
Fibroadenom 209
Fibroză 191
Ficat, afecțiunile 383
- cancer 400
- ciroză 394
- distrofie toxică 384
- necroză 391
- vicii congenitale 561
Flegmon 150
Focar Abrikosov 517
- Assman-Radecher 517
- Assman-Ruhl 517
- diseminat 513
- osificat (Ghon) 510
- primar 508
- Simon 517

Gangrenă 97
- aterosclerotică 97
- umedă 97
- uscată 97
- gazoasă 132
- pulmonară 333
Gastrită acută 352
- - cataralâ 352
- - fibrinoasă 352
- - necrotică 352
- - purulentă 352
- cronică 353
- - atrofică 354
- - superficială 354
Gestoză 433
Gingivită 656
Glanda paratiroidă 222
- tiroidă 222
Glicogen 58
Glomerulonefrită acută 405
- abacteriană 404
- alcoolică 404
- bacteriană 404
- cronică 407
- diabetică 443
- fibroplastică 410
- intracapilară 405
- lobulară 408
- mezangială 407
- mezangiocapilară 408
- mezangioproliferativă 408
- subacută 407
Glomeruloscleroză 410
- diabetică 443
Glosită 672
Granulom 153
- gigantocelular 153
- imun 153
- infecțios 153
- lepros 154
- macrofagal 153
- neimun 153
- neinfecțios 15
- scleromatos 155
- sifilitic 154
- tuberculos 154
Gripa 469
Guşă 438
- coloidă 438
- difuză 438
- difuzo-nodulară 438
- endemică 438
- parenchimatoasă 438
- Riedel 440
- sporadică 439
- tireotoxică 439
Gută 87

- primară 87
- secundară 87

Hematom 119
Hemoblastoză 248
Hemosideroză 78
Hemosiderină 78
Hepatită acută 386, 387
- – exsudativă 387
- – productivă 387
- alcoolică 393
- cronică 387
- – activă 387
- – colestatică 387
- – persistentă 387
- virală 389
- – anicterică 389
- – colestatică 389
- – cronică 389
- – necrotică 389

Hepatoză 384
- ereditară 384
- grasă 384
- toxică 384

Hernia ombilicală 561
- encefalului 556

Herpes simplu 590
Hialinoza 64
- ţesutului conjunctiv 65
- vaselor 65

Hidrocefalie 183
Hidronefroză 183
Hipermelanoză 84
Hiperemie 109
- arterială 109
- – angioneurotică 110
- – după anemie 110
- – colaterală 110
- – inflamatoare 110
- venoasă 111
- – generalizată 111
- – locală 117

Hiperplazie 184
- nodulară 426
- – glandulară 426
- – mio-fibroasă 426
- – mixtă 426

Hipertrofie 184
- glandulo-chistică 184
- neuroumorală 184

Hipofiză 224
Hipomelanoză 84
- difuză 84
- de focar 84

Hipoplazie 182
Holera 496

Iatrogenie 6
Icterul hemolitic 81
- hepatic 81
- subhepatic 81

Iersinioză 496
Infarct alb 99
- al miocardului 292
- roşu 99

Infecţie adenovirotică 474
- infantilă 590
- intestinală stafilococică 611
- meningococică 608
- oportunistă 475

Inflamaţia 139
- etiologia 139
- exsudativă 147
- – catarală 151
- – fibrinoasă 147
- – hemoragică 151
- – mixtă 152
- – purulentă 149
- – putridă 151
- – seroasă 147
- proliferativă 152
- – granulomatoasă 153
- interstiţială 152

Intestin, afecţiuniie, 368
- colită 374
- – acută 374
- – cronică 374
- enterită 369
- – acută 369
- – cronică 370

- enteropatii 371
- tumori 382
- vicii de dezvoltare 368
Imunogeneza 158
Ischemie 117
Leucoză 248
- acute 248
- – eritromieloblastică 255
- – limfoblastică 254
- – megacarioblastică 255
- – mieloblastică 252
- – monoblastică 255
- – nediferențiată 252
- – plasmoblastică 255
- – promielocitară 255
- cronice 255
- – de geneză mielocitară 255
- – de geneză limfocitară 257
Limfangită tuberculoasă 508
Limfă, stază 135
Limfedem acut 135
- congenital 135
- cronic 135
- dobândit 136
Limfogranulomatoză 265
Limfom 263
Lipidoze 56
Lipofuscinoză primară 86
- secundară 86
Lipoproteide 54

Malarie 538
- cvartă 538
- terță 538
- tropică 538
Mastită 429
Mastopatie fibroasă 427
- fibro-chistică 427
Megacolon 368
Melanină 83
Meningită 608
- meningococică 609
- purulentă 608
- seroasă 608
- sifilitică 608
Meningoencefalită herpetică 592
Metaplazia 186
- epidermală 186
- intestinală 186
- mieloidă 186
Mezaortită 119
Miastenie 458
Microcefalie 554
Mieloză funiculară 245
Miocardita 269
- idiopatică 270
- – distrofică 270
- – inflamator-infiltrativă 270
- – mixtă 270
- – vasculară 270
Moarte 105
- biologică 106
- clinică 105
- naturală 105
- subită 105
- violentă 105
Mucoviscidoză 60

Nanism hipofizar 436
Naștere prematură 435
Necroză 93
- alergică 96
- toxică 95
- traumatică 95
- trofoneurotică 95
- vasculară 96
Nefrită 417
- interstițială 417
- tubulo-interstițială 417
Nefrolitiază 421
Nefropatie membranoasă 412
Nefroscleroză 423
- arteriolosclerotică 423
- aterosclerotică 423
Nou-născut 577
- prematur 577
- supramatur 577

Obezitate 74
- – cauzele 74
- primară 74

- secundară 74
Orhită 429
Opistorhoză 543
Osteoartroză 456
Osteomielită 449
Osteopetroză 425
Pancolită 372
Pancreas, afecțiunile 401
Pancreatită 401
- acută 402
- – hemoragică 402
- – purulentă 402
- cronică 402
Papilom 207
Papilonecroză 420
Paragripă 472
Paranefrită 420
Parodontoză 659
Parotidită epidemică 350
Patologie clinică 7
- perinatală 576
- postnatală 570
Pelagră 447
Periarterită nodulară 304
Pericardită reumatică 310
Perinefrită 420
Peritonită 382
- adezivă cronică 383
- cronică 383
- exsudativă acută 382
- generalizată 382
- localizată 382
Pestă 499
- bubonică 500
Pielonefrită 419
- acută 419
- cronică 419
- hematogenă descendentă 419
- limfogenă 419
Pigmenți 78
- bilirubină 78
- hematină 78
- hematoidină 78
- hemoglobinogeni 78
- hemosiderină 78
- limfogeni 78
- lipofuscină 85
- melanină 83
- porfirină 78
- proteinogeni 78
Placentă, inflamație 575
- modificări de vârstă 571
- vicii de dezvoltare 571
Plămân, afecțiunile 325, 333
- avicultorului 340
- fermierului 340
- carcinom 343
- emfizem 336
- "în fagure" 342
Plasmoragie 121
Pleurezită 348
Pneumonie 325
- acută 325
- francă lobară 326
- interstițială 331
Polichistoză renală 422
Polipi 155
- adenomatoși 209, 382
- ai colului uterin 427
Polichistoză intestinală 382
Porfirie dobândită 82
- congenitală 82
- eritropoietică 83
- hepatică 83
Proctită 372
Prostată 426
Prostatită 429
Pulpită 652

Rahitism 444
- precoce 444
- tardiv 444
Reacția de hipersensibilitate de tip imediat 163
- – de tip tardiv 163
- de respingere a transplantului 164
Regenerarea 170
Reumatism 307
Rickettsioză 484
Rinichi, afecțiunile 403

Rinolaringotraheobronşită 474
Rujeolă 599
Salmoneloze 492
Sarcină 434
- abdominală secundară 434
- ovariană 434
- tubară 434
Sânge, coagularea 123
- sistemul de anticoagulare 123
Scarlatina 595
Schistosomiază 535
Sclerodermie sistemică 322
Scleroză 190
Sepsis 525
- cordonului ombilical 612
Septicemie 528
Septicopiemie 529
Sialoadenită 668
Sifilis 521
SIDA 475
Sideroză 635
Silicoză 629
Silicatoze 632
Silicosideroze 633
Sindrom Albright 451
- Alport 403
- Bland-White-Garland 560
- Bielschowsky-Jansky 86
- Caffeu 86
- carcinoid 255
- Chediak-Higaschi-Zellweger 39
- Conn 223
- Criger-Najjar 86
- Cushing 223
- Dubin-Johnson 86
- Debre-De Toni-Fanconi 417
- de coagulare diseminată intravasculară (CDI) 109, 127
- Gilbert 86
- Vouge-Sjögren 350
- hemoragic 120
- hepatorenal 134
- imunodeficitar 167
- Iţenco-Cuching 441
- Kartagener 43
- Kimmelstiel-Wilson 443
- Laurence-Moon-Beadl 75
Marchiafava-Micheli 267
- nefrotic 411
- Patay 552
- pneumorenal Good pasture 405
- tromboembolic 131
- Zollinger-Ellison 225
- Waterhouse-Friderichsen 609
Spondilită tuberculoasă 515
Stază 122
- congestivă 122
- ischemică 122
Stomac, bolile 352
Stomatită 672
Talcoză 634
Tifos exantematic 485
Timus 223
Toxicoza gravidică 433
Toxoplasmoză 614
- dobândită 615
- înnăscută 615
Traumatism al măduvei spinării 583
- de naştere 581
Tromb 122
- alb 125
- hialin 125
- prin dilataţie 125
- mixt 125
- obliterant 125
- parietal 125
- roşu 125
- sferic 125
Trombocitopatii 268
Tromboembolie 131
Tromboză 122
Tuberculoză 507
- articulaţiilor 515
- cirotică 519
- fibro-cavitară 519
- hematogenă 513
- infiltrativă 517
- nodulară acută 515
- osoasă 515

– primară 508
– pulmonară 514
– rinichilor 516
– secundară 516
Tubulopatii 415
Tularemie 500
Tumori benigne 200
– clasificarea 207
– embrionare 236
– glioblastomul 236
– meduloblastomul 236
– ale epifizei 219
– epiteliale 207
– etiologia 205
– infantile 617
– ale glandelor exo- şi endocrine 213
– – ficatului 214
– – glandei mamare 214
– – rinichilor 214
– mezenchimale 225
– – benigne 225
– – – condrom 229
– – – fibrom 225
– – – hemangiom 228
– – – hibernom 228
– – – dermatofibrom 226
– – – limfangiom 229
– – – lipom 226
– – – mezoteliom 229
– – – osteoblastom 229
– – – rabdomiom 227
– – – sinoviom 229
– – maligne 229
– – – angiosarcom 231
– – – condrosarcom 232
– – – dermatofibrom 230
– – – fibrosarcom 230
– – – hibernom 230
– – – leiomiosarcom 231
– – – limfangiosarcom 231
– – – liposarcom 230
– – – mezoteliom 231
– – – osteosarcom 231
– – – rabdomiosarcom 231
– meningovasculare 237
– neuroectodermale 233
– neuronale 235
– oligodendrogliale 235
– sistemului nervos şi ale meningelor 232
– ţesutului melanoformator 232
– testiculelor 221
Turbare 483
Tuse convulsivă 602
Uremie 424
Uter, afecţiunile 216, 430
Variolă 481
Varicelă 593
Vasculite 300
– de sistem 301
– – primare 302
– – secundare 302
Vicii ale căilor biliare (552)
– ale feţei (557)
– ale inimii 271
– ale organelor digestive 560
– ale organelor respiratorii 563
– ale rinichilor 562
– ale sistemului osteoarticular 564

CUPRINS

Introducere ... 4
Conținutul și sarcinile anatomiei patologice ... 5
Obiectele, metodele și nivelurile de investigație în anatomia patologică ... 6
Scurt istoric ... 8

Anatomia patologică generală

Alterația ... 14

Patologia celulei *(V.V.Serov)* ... 14

Patologia nucleului celular ... 16
Patologia citoplasmei ... 25
Patologia joncțiunilor celulare ... 46

Distrofia ... 47

Aspecte generale ... 47
Distrofiile parenchimatoase ... 50
Distrofiile parenchimatoase proteice (disporteinozele) ... 50
Distrofia hialino-celulară ... 51
Distrofia hidropică ... 52
Distrofia cornoasă ... 53
Distrofii parenchimatoase lipidice (lipidozele) ... 54
Distrofii parenchimatoase glucidice ... 58
Distrofii glucidice, generate de tulburarea metabolismului glicogenului ... 58
Distrofii glucidice, generate de tulburarea metabolismului glicoproteidelor ... 60
Distrofii stromo-vasculare ... 60
Distrofii stromo-vasculare proteice (disproteinoze) ... 61
Intumescența mucoidă ... 62
Intumescența fibrinoidă (fibrinoidul) ... 63
Hialinoza ... 64
Amiloidoza ... 66
Distrofii stromo-vasculare lipidice (lipidoze) ... 74
Tulburările metabolismului grăsimilor neutre ... 74
Tulburările metabolismului colesterolului și a esterilor lui ... 76
Distrofiile stromo-vasculare glucidice ... 77
Distrofiile mixte ... 77
Dereglările metabolismului cromoproteidelor (pigmentări endogene) ... 78
Dereglările metabolismului pigmenților hemoglobinogeni ... 78
Dereglările metabolismului pigmenților proteinogeni (tirozinogeni) ... 83
Dereglările metabolismului pigmenților lipidogeni (lipopigmenților) ... 85

Dereglările metabolismului nucleoproteidelor ... 87
Dereglările metabolismului mineral (distrofii minerale) ... 88
Dereglările metabolismului calciului ... 88
Dereglările metabolismului cuprului ... 91
Dereglările metabolismului potasiului ... 91
Dereglările metabolismului fierului ... 92
Calculogeneza ... 92

Necroza ... 93

Moartea, semnele morții, modificările cadaverice ... 105

Tulburările circulației sanguine și limfatice ... 108
Tulburările circulației sanguine ... 109
Hiperemia ... 109
Hiperemia arterială ... 109
Hiperemia venoasă ... 111
Hiperemia venoasă generalizată ... 111
Hiperemia venoasă locală ... 117
Ischemia ... 117
Hemoragia ... 118
Plasmoragia ... 121
Staza ... 122
Tromboza ... 122
Embolia ... 130
Șocul *(V.V.Serov)* ... 133
Tulburările circulației limfatice ... 134
Tulburările conținutului lichidului tisular ... 136

Inflamația ... 139

Date generale ... 139
Etiologia inflamației ... 139
Morfologia și patogenia inflamației ... 140
Terminologia și clasificarea inflamației ... 146
Formele morfologice ale inflamației ... 147
Inflamația exsudativă ... 147
Inflamația proliferativă (productivă) ... 152

Procesele imunopatologice ... 157

Morfologia dereglărilor imunogenezei ... 157
Modificările timusului, generate de dereglările imunogenezei ... 158
Modificările țesutului limfoid periferic, generate de dereglările imunogenezei ... 159
Reacțiile de hipersensibilitate ... 160
Autoimunizarea și bolile autoimune ... 165

Sindroamele imunodeficitare ... 167
Sindroamele imunodeficitare primare ... 167
Sindroamele imunodeficitare secundare ... 170

Regenerarea ... 170

Date generale ... 170
Regenerarea unor ţesuturi şi organe ... 174
Vindecarea plăgilor ... 180

Procesele de adaptare şi compensare ... 181

Adaptarea ... 182
Compensarea ... 187

Scleroza *(V.V.Serov)* ... 190

Tumorile ... 192

Date generale ... 192
Structura tumorii, particularităţile celulei tumorale ... 193
Creşterea tumorii ... 199
Tumorile benigne şi maligne ... 200
Morfogeneza tumorilor ... 202
Histogeneza tumorilor ... 203
Progresia tumorilor ... 204
Reacţia imună a organismului la tumoare ... 204
Etiologia tumorilor (geneza cauzală) ... 205
Clasificarea şi morfologia tumorilor ... 207
Tumorile epiteliale fără localizare specifică ... 207
Tumorile benigne ... 207
Tumorile maligne ... 210
Tumorile glandelor exo- şi endocrine, precum şi ale învelişurilor epiteliale ... 213
Tumorile glandelor exocrine şi ale învelişurilor epiteliale ... 213
Ficatul ... 214
Rinichii ... 214
Glanda mamară ... 214
Uterul ... 216
Pielea ... 217
Tumorile glandelor endocrine ... 218
Ovarele ... 219
Testiculele ... 221
Glanda tiroidă ... 222
Glandele paratiroide ... 222
Suprarenalele ... 223
Timusul ... 223

Hipofiza ... 224
Epifiza ... 224
Pancreasul ... 225
Tractul gastrointestinal ... 225
Tumorile mezenchimale ... 225
Tumorile benigne ... 225
Tumorile maligne ... 229
Tumorile ţesutului melanoformator ... 232
Tumorile sistemului nervos şi ale meningelor ... 232
Tumorile neuroectodermale ... 233
Tumorile astrocitare ... 233
Tumorile oligodendrogliale ... 235
Tumorile ependimale şi tumorile epiteliului coroid ... 235
Tumorile neuronale ... 235
Tumorile slab diferenţiate şi embrionare ... 236
Tumorile meningovasculare ... 237
Tumorile sistemului nervos vegetativ ... 237
Tumorile sistemului nervos periferic ... 238
Tumorile ţesutului hepatopoietic şi limfatic ... 238
Teratoamele ... 238

Anatomia patologică specială

Afecţiunile ţesutului hematopoietic şi limfatic ... 241

Anemiile ... 241
Anemiile posthemoragice ... 242
Anemiile dishematopoietice ... 243
Anemiile hemolitice ... 247
Tumorile ţesutului hematopoietic şi limfatic sau hemoblastozele ... 248
Leucozele – afecţiuni tumorale sistemice ale ţesutului hematopoietic ... 249
Leucozele acute ... 251
Leucozele cronice ... 255
Leucozele cronice de geneză mielocitară ... 255
Leucozele cronice de geneză limfocitară ... 257
Leucozele cronice de geneză monocitară ... 263
Limfoamele – maladii tumorale regionale ale ţesutului hematopoietic şi limfatic ... 263
Trombocitopeniile şi trombocitopatiile *(V.V.Serov)* ... 267

Afecţiunile aparatului cardio-vascular ... 268

Endocardita ... 269

Endocardita bacteriană (septică) ... 269
Endocardită parietală fibroplastică cu eozinofilie ... 269
Miocardita ... 269
Miocardita idiopatică ... 270
Valvulopatiile ... 271
Valvulopatii cardiace dobândite ... 271
Malformațiile cardiace congenitale ... 273
Cardioscleroza ... 273
Ateroscleroza ... 274
Formele clinico-morfologice ... 282
Boala hipertensivă ... 283
Formele clinico-morfologice ... 289
Cardiopatia ischemică ... 290
Distrofia ischemică a miocardului ... 292
Infarctul miocardic ... 292
Cardioscleroza ... 295
Afecțiunile cerebrovasculare *(V.V.Serov)* ... 296
Cardiomiopatiile ... 299
Cardiomiopatiile primare (idiopatice) ... 299
Cardiomiopatiile secundare ... 300
Vasculitele *(V.V.Serov)* ... 300
Vasculitele de sistem ... 301
Aortoarterita nespecifică ... 302
Periarterita nodoasă ... 304
Granulomatoza Wegener ... 305
Trombangeita obliterantă ... 306
Afecțiunile de sistem ale țesutului conjunctiv (bolile reumatice) ... 306
Reumatismul ... 307
Artrita reumatoidă ... 312
Boala Behterev ... 316
Lupusul eritematos diseminat ... 317
Sclerodermia sistemică ... 322
Periarterita nodoasă ... 322
Dermatomiozita ... 322

Afecțiunile aparatului respirator ... 324

Bronșita acută *(V.V.Serov)* ... 324
Afecțiunile pulmonare inflamatorii acute sau pneumoniile acute ... 325
Pneumonia francă lobară ... 326
Bronhopneumonia ... 329
Pneumonia interstițială ... 331
Procesele distructive acute în plămâni ... 332
Afecțiunile pulmonare cronice nespecifice ... 333

Bronşita cronică ... 333
Bronşectaziile ... 335
Emfizemul pulmonar ... 336
Astmul bronşic ... 338
Abcesul cronic ... 339
Pneumonia cronică ... 340
Bolile interstiţiale ale plămânilor ... 340
Pneumoscleroza ... 342
Pneumoconiozele ... 343
Cancerul pulmonar ... 343
Pleurezia ... 348

Afecţiunile tractului gastrointestinal ... 348

Afecţiunile vestibulului faringian şi ale faringelui ... 349
Afecţiunile glandelor salivare ... 350
Afecţiunile esofagului ... 351
Boli de stomac ... 352
Gastrita ... 352
Gastrita acută ... 352
Gastrita cronică ... 353
Boala ulceroasă ... 356
Cancerul gastric ... 361
Afecţiunile intestinului ... 368
Enterita ... 369
Enterita acută ... 369
Enterita cronică ... 370
Enteropatiile ... 371
Boala Whipple ... 372
Colita ... 372
Colita acută ... 374
Colita cronică ... 374
Colita ulceroasă nespecifică ... 375
Boala Crohn ... 377
Apendicita ... 379
Tumorile intestinului ... 382
Peritonita ... 382

Afecţiunile ficatului, colecistului şi ale pancreasului ... 383

Afecţiunile ficatului ... 383
Hepatoza ... 384
Distrofia toxică a ficatului ... 384
Hepatoza grasă ... 385
Hepatita ... 386

Hepatita virală ... 388
Hepatita virală B ... 388
Hepatita alcoolică ... 393
Ciroza hepatică ... 394
Cancerul hepatic ... 400
Afecțiunile colecistului ... 401
Afecțiunile pancreasului ... 402

Afecțiunile renale ... 403

Glomerulopatiile ... 403
Glomerulonefrita ... 403
Sindromul nefrotic ... 411
Amiloidoza renală ... 413
Tubulopatiile ... 415
Insuficiența renală acută ... 415
Tubulopatiile cronice ... 417
Nefrita interstițială *(V.V.Serov)* ... 417
Nefrita tubulo-interstițială ... 417
Pielonefrita ... 419
Litiaza renală (nefrolitiaza) ... 421
Polichistoza renală ... 422
Nefroscleroza ... 423
Insuficiența renală cronică ... 424
Tumorile rinichilor ... 425

Afecțiunile organelor genitale și ale glandei mamare ... 426

Afecțiunile dishormonale ale organelor genitale și ale glandei mamare ... 426
Afecțiunile inflamatorii ale organelor genitale și ale glandei mamare ... 428
Tumorile organelor genitale și ale glandei mamare ... 430
Afecțiunile sarcinii și ale lăuziei ... 433

Afecțiunile glandelor endocrine ... 436

Hipofiza ... 436
Suprarenalele ... 437
Glanda tiroidă ... 438
Glandele paratiroide ... 440
Pancreasul ... 440
Diabetul zaharat ... 441
Glandele sexuale ... 444

Avitaminozele ... 444

Rahitismul ... 444
Scorbutul ... 445
Xeroftalmia ... 446

Pelagra ... 447
Deficienţa vitaminei B_{12} şi a acidului folic ... 447

Afecţiunile sistemului osteo-muscular *(V.V.Serov, S.P.Lebedev)* ... 447

Afecţiunile sistemului osos ... 448
Osteodistrofia paratiroidiană ... 448
Osteomielita ... 449
Osteomielita hematogenă primară ... 449
Displazia fibroasă ... 450
Osteopetroza ... 452
Boala Paget ... 453
Bolile articulaţiilor ... 455
Osteoartroza ... 456
Artrita reumatoidă ... 457
Bolile muşchilor scheletali ... 457
Distrofia musculară progresivă ... 457
Miastenia ... 458

Bolile sistemului nervos central *(V.V.Serov, S.P.Lebedev)* ... 459

Boala Alzheimer ... 460
Scleroza laterală amiotrofică ... 462
Scleroza diseminată ... 462
Encefalitele ... 464
Encefalita acariană ... 465
Bolile infecţioase ... 466
Virozele ... 468
Infecţiile virale respiratorii acute ... 469
Gripa ... 469
Paragripa ... 472
Infecţia respiratoro-sincitială ... 473
Infecţia adenovirală ... 474
SIDA *(V.V.Serov)* ... 475
Variola ... 481
Rabia ... 483
Rickettsiozele ... 484
Tifosul exantematic epidemic ... 485
Tifosul exantematos sporadic ... 487
Febra Q ... 488
Bolile provocate de bacterii ... 488
Febra tifoidă ... 488
Salmonelozele ... 492
Dizenteria ... 492
Iersinioza ... 495

Holera ... 496
Pesta ... 499
Tularemia ... 501
Bruceloza ... 502
Antraxul ... 504
Febra recurentă ... 506
Tuberculoza ... 507
Tuberculoza primară ... 508
Tuberculoza hematogenă ... 513
Tuberculoza secundară ... 516
Patomorfoza tuberculozei ... 520
Sifilisul ... 521
Sifilisul visceral ... 522
Sifilisul congenital ... 524
Sepsisul ... 526
Septicemia ... 528
Septicopiemia ... 529
Endocardita septică (bacteriană) ... 530
Sepsisul cronic ... 533
Afecţiunile micotice (micozele) ... 533
Dermatomicozele ... 534
Micozele viscerale ... 534
Afecţiunile cauzate de actinomicete ... 534
Afecţiunile cauzate de ciuperci levuriforme şi levurice ... 535
Afecţiunile cauzate de mucegaiuri ... 537
Afecţiunile cauzate de alte ciuperci ... 537
Afecţiunile cauzate de protozoare şi helminţi ... 538
Malaria ... 538
Amibiaza ... 539
Balantidioza ... 540
Echinococoza ... 541
Cisticercoza ... 542
Opistorhoza ... 543
Schistosomiaza ... 544

Boli de copii *(T.E.Ivanovskaia)*

Patologia prenatală ... 545
Noţiuni de periodizare şi legităţile progenezei şi kimatogenezei ... 545
Afecţiunile progenezei şi kimatogenezei ... 551
Gametopatiile ... 551
Blastopatiile ... 552
Embriopatiile ... 553

Malformaţiile congenitale ale sistemului nervos central ... 555
Malformaţiile congenitale ale cordului ... 556
Malformaţiile congenitale ale aparatului digestiv ... 560
Malformaţiile congenitale ale rinichilor, căilor urinare şi ale organelor genitale ... 562
Malformaţiile congenitale ale aparatului respirator ... 563
Malformaţii congenitale ale sistemului osteoarticular şi ale celui muscular ... 564
Fetopatiile ... 566
Fetopatii infecţioase ... 566
Fetopatii neinfecţioase ... 567

Patologia placentei ... 570

Modificările de vârstă ... 571
Viciile de dezvoltare ... 571
Dereglările circulaţiei sanguine ... 574
Inflamaţia ... 575
Insuficienţa placentară ... 576

Patologia perinatală ... 577

Prematuritatea şi supramaturitatea ... 577
Asfixia (anoxia) ... 578
Pneumopatiile ... 579
Pneumoniile ... 581
Traumatismul de naştere ... 581
Dereglările perinatale ale circulaţiei sanguine cerebrale ... 584
Hemoragii în creierul mare şi în meninge ... 585
Leziunile ischemice ale creierului mare ... 586
Boala hemoragică a nou-născuţilor ... 587
Boala hemolitică a nou-născuţilor ... 588

Infecţiile infantile ... 590

Afecţiunile condiţionate de herpes-virusuri ... 590
Herpesul simplu ... 590
Varicela ... 593
Citomegalia ... 595
Mononucleoza infecţioasă ... 596
Afecţiunile, condiţionate de ARN-virusuri ... 599
Rujeola ... 599
Parotidita epidemică ... 601
Afecţiunile provocate de bacterii ... 602
Tusea convulsivă ... 602
Difteria ... 603

Scarlatina ... 605
Infecţia meningococică ... 608
Coli-infecţia intestinală ... 610
Infecţia intestinală stafilococică ... 611
Sepsisul ombilical ... 612
Afecţiunile provocate de protozoare ... 614
Toxoplasmoza ... 614

Tumorile la copii ... 617

Tumorile disontogenetice ... 619
Gamartoamele şi gamartoblastoamele de geneză vasculară ... 619
Gamartoamele şi gamartoblastoamele ţesutului muscular striat ... 621
Gamartoblastoamele organelor interne ... 622
Teratoamele şi teratoblastoamele ... 623
Tumori din ţesuturi cambiale embrionare ... 624
Tumori la copii, care se dezvoltă după tipul tumorilor la adulţi ... 626

Boli profesionale ... 627

Bolile profesionale, provocate de acţiunea factorilor chimici de producţie ... 627
Bolile profesionale, provocate de acţiunea prafului industrial (Pneumoconiozele) ... 628
Silicoza ... 629
Silicatozele ... 632
Azbestoza ... 632
Talcoza ... 634
Pneumoconioza micoceică ... 634
Metaloconiozele ... 635
Sideroza ... 635
Aluminoza ... 636
Berilioza ... 636
Carboconiozele ... 637
Antracoza ... 637
Pneumoconiozele, provocate de praful mixt ... 639
Pneumoconioze provocate de praful organic ... 639
Bolile profesionale provocate de acţiunea factorilor fizici ... 639
Boala chesonierilor (de decompresiune) ... 639
Bolile provocate de acţiunea zgomotului de producţie (boala de zgomot) ... 640
Bolile provocate de acţunea vibraţiilor ... 641
Bolile provocate de acţiunea undelor electromagnetice de radiofrecvenţă ... 642
Bolile provocate de acţiunea radiaţiilor ionizate (boala actinică) ... 643
Bolile profesionale provocate de supraîncordare ... 646

Bolile profesionale provocate de factori biologici 646

Afecţiunile sistemului maxilo-dentar şi ale organelor cavităţii bucale *(A.I.Structov, L.E.Kremeneţkaia)* 646

Afecţiunile ţesuturilor dure ale dintelui 646
Caria 646
Leziunile necariate 650
Afecţiunile pulpei şi ale ţesuturilor periapicale ale dintelui 651
Modificările reactive ale pulpei 651
Pulpita 652
Periodontita 654
Afecţiunile gingiilor şi ale parodonţiului 655
Gingivita 656
Depozitele dentare 656
Parodontita 656
Parodontoza 659
Parodontoliza idiopatică evolutivă 659
Parodontoamele 659
Afecţiunile maxilarelor 661
Afecţiunile inflamatorii 661
Chisturile maxilarelor 662
Afecţiunile pseudotumorale 663
Tumorile 664
Tumorile neodontogene 664
Tumorile odontogene 665
Afecţiunile glandelor salivare 668
Sialoadenita 668
Litiaza salivară 669
Chisturile glandelor 669
Tumorile 669
Afecţiunile pseudotumorale 672
Afecţiunile buzelor, limbii, ţesuturilor moi ale cavităţii bucale 672
Cheilita 672
Glosita 672
Stomatita 672
Modificări pretumorale 672
Tumorile 674

Bibliografia selectivă 675
Indice de termeni 676

Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina* al USMF
bd. Ştefan cel Mare, 165
Dat la cules 7.05.98
Coli convenţionale 56,71
Com. 92, tiraj 600